

# Groupe de travail Méthodes de réduction de modèles discrets

## Réduction de modèles de voies de signalisation intracellulaire

Jérôme Feret  
DI - ÉNS



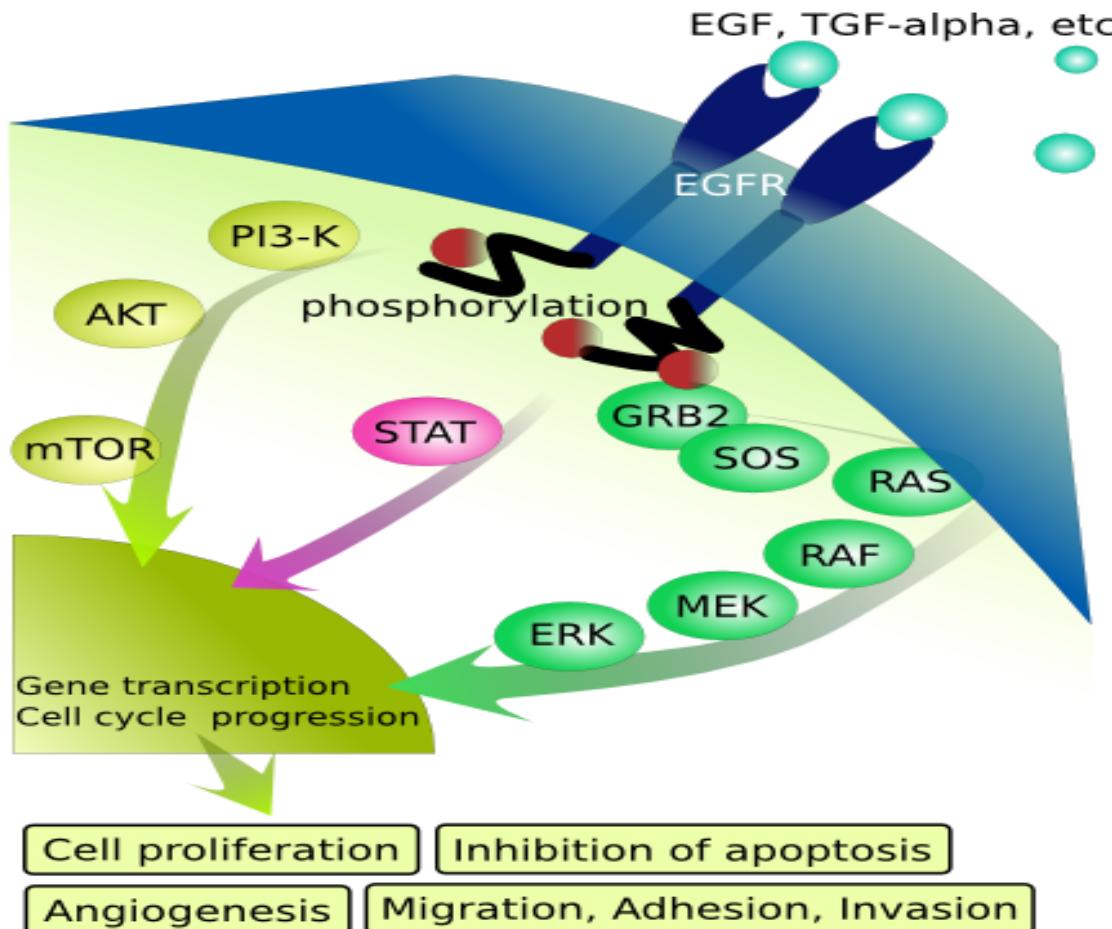
<http://www.di.ens.fr/~feret>

28 mai 2015

# Menu du jour

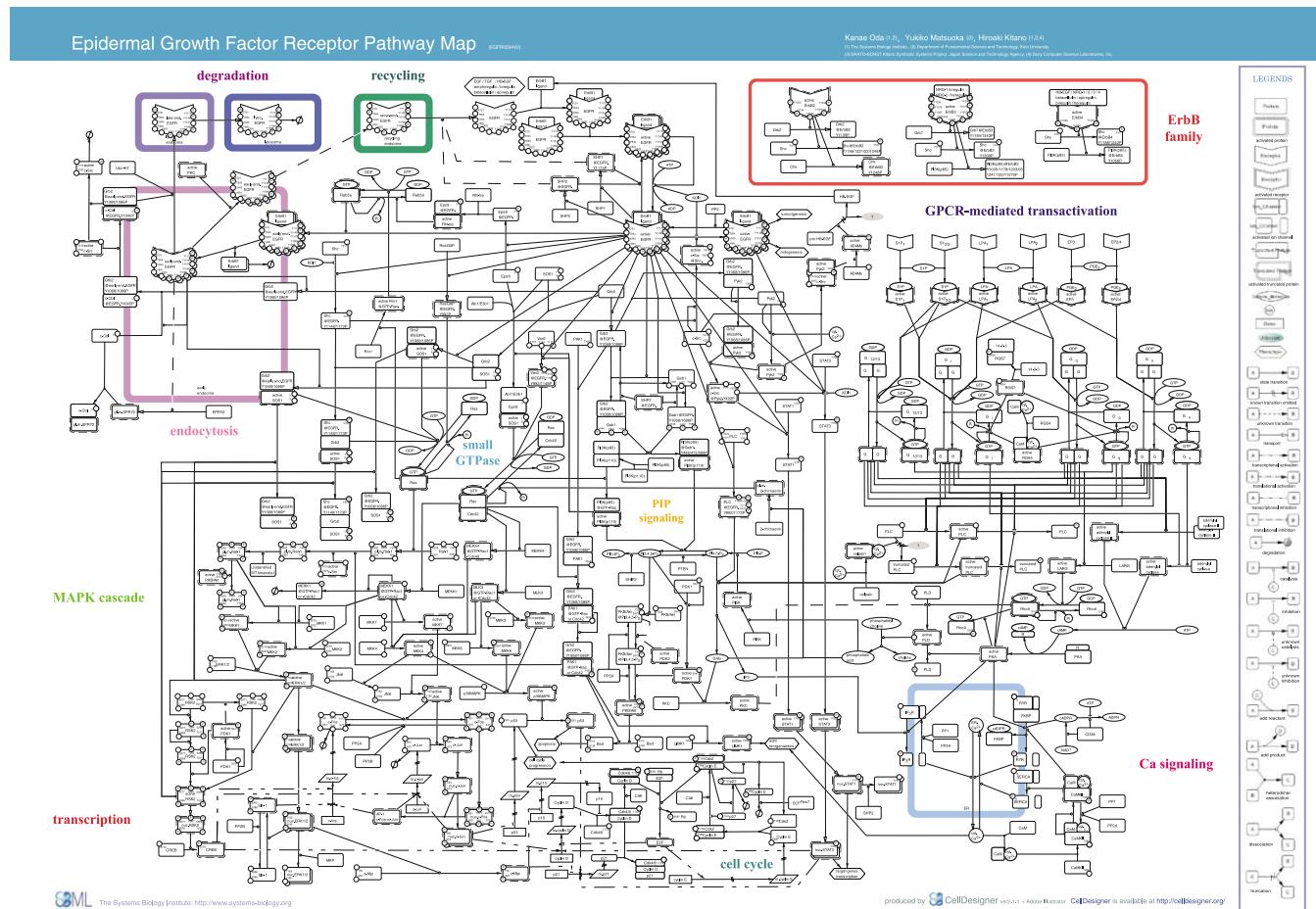
1. Contexte et motivations
2. Cas d'étude
3. Réduction d'équations différentielles
4. Abstraction du flot d'information
5. Réduction de modèles
6. Conclusion

# Voies de signalisation intracellulaire



Eikuch, 2007

# Carte d'interaction

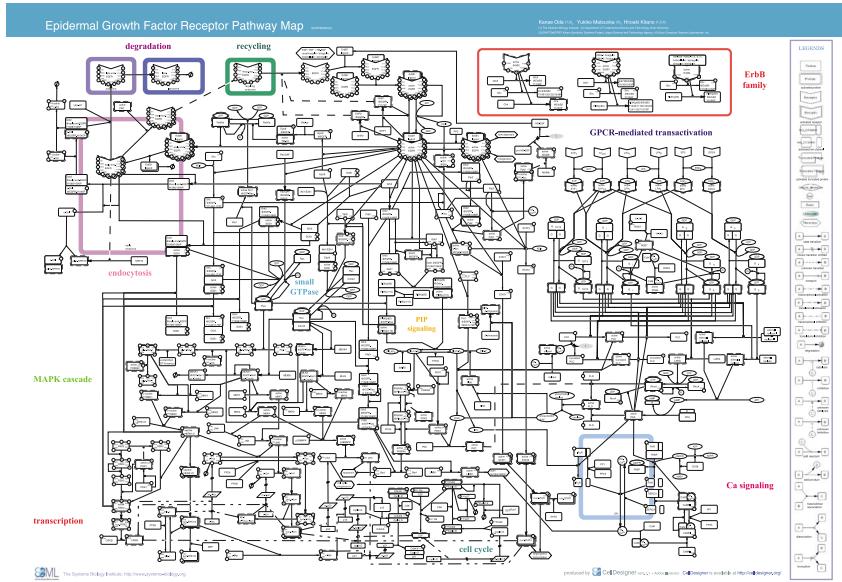


Oda et al, 2005

# Modèles de la dynamique des systèmes

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = -k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{-1} \cdot x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = -k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{-1} \cdot x_3 \\ \frac{dx_3}{dt} = k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 - k_{-1} \cdot x_3 + 2 \cdot k_2 \cdot x_3 \cdot x_3 - k_{-2} \cdot x_4 \\ \frac{dx_4}{dt} = k_2 \cdot x_3^2 - k_2 \cdot x_4 + \frac{v_4 \cdot x_5}{p_4 + x_5} - k_3 \cdot x_4 - k_{-3} \cdot x_5 \\ \frac{dx_5}{dt} = \dots \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = -k_1 \cdot x_1 \cdot c_2 + k_{-1} \cdot x_3 \end{array} \right.$$

# Construire un pont entre . . .

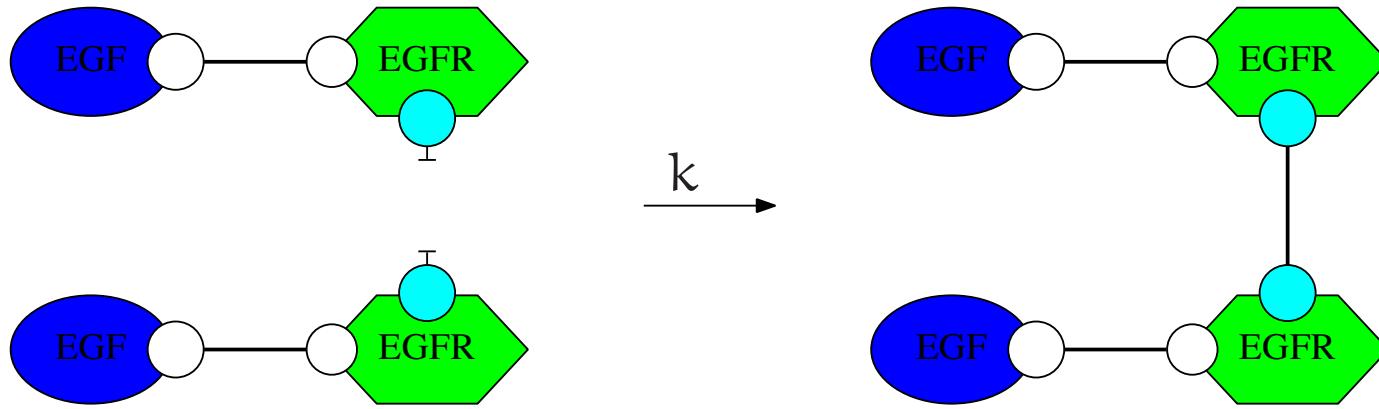


la représentation de  
nos connaissances

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = -k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{-1} \cdot x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = -k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{-1} \cdot x_3 \\ \frac{dx_3}{dt} = k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 - k_{-1} \cdot x_3 + 2 \cdot k_2 \cdot x_3 \cdot x_3 - k_{-2} \cdot x_4 \\ \frac{dx_4}{dt} = k_2 \cdot x_3^2 - k_2 \cdot x_4 + \frac{v_4 \cdot x_5}{p_4 + x_5} - k_3 \cdot x_4 - k_{-3} \cdot x_5 \\ \frac{dx_5}{dt} = \dots \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = -k_1 \cdot x_1 \cdot c_2 + k_{-1} \cdot x_3 \end{array} \right.$$

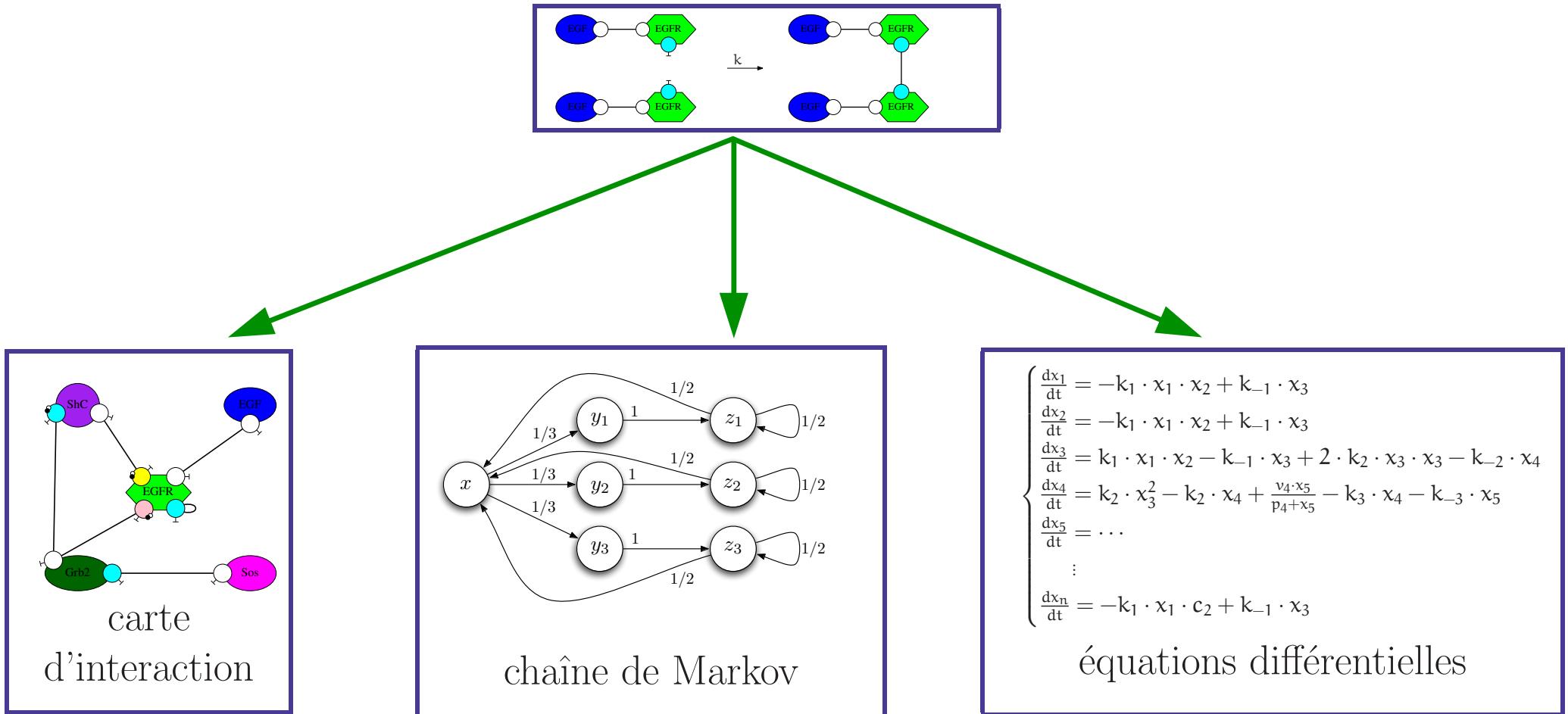
les modèles de la  
et dynamique des systèmes

# Réécriture de graphes à sites

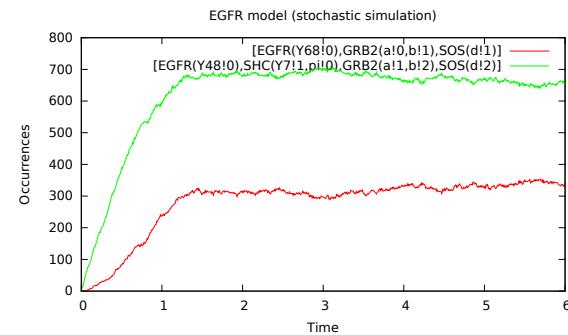


- un langage proche des cartes d'interaction ;
- des règles faciles à modifier ;
- une représentation compacte.

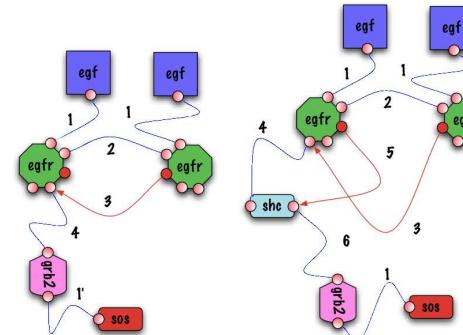
# Choix de sémantiques



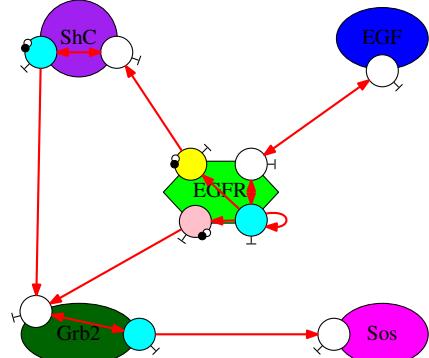
# Les abstractions offrent différentes perspectives sur les modèles



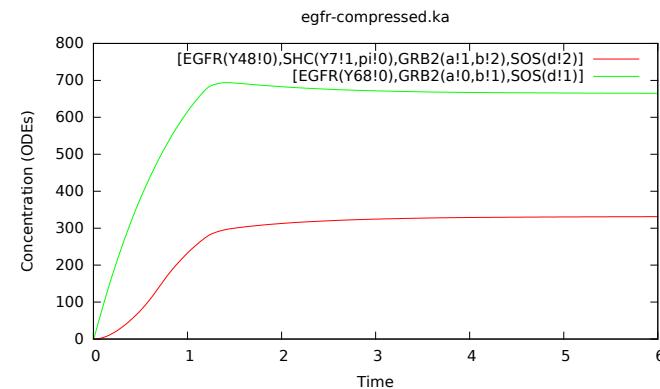
sémantique concrète



traces causales

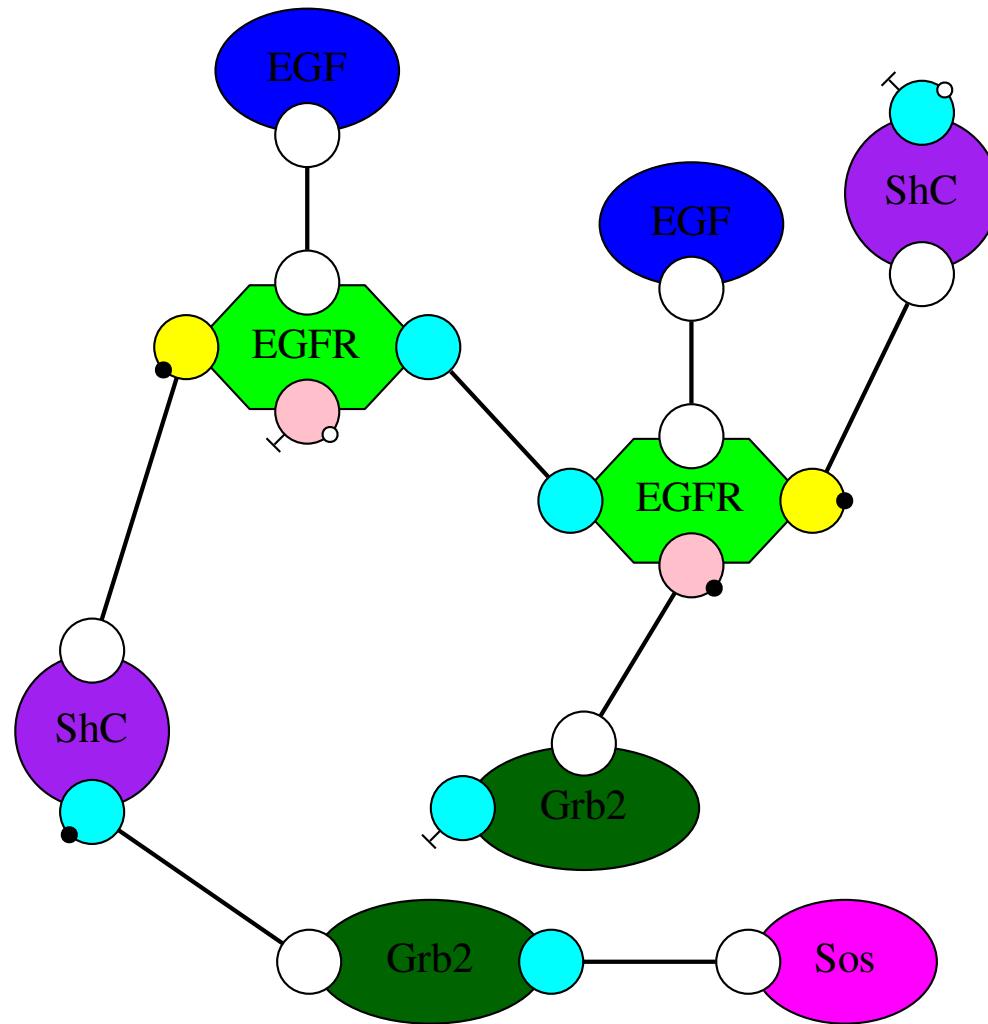


flux de l'information

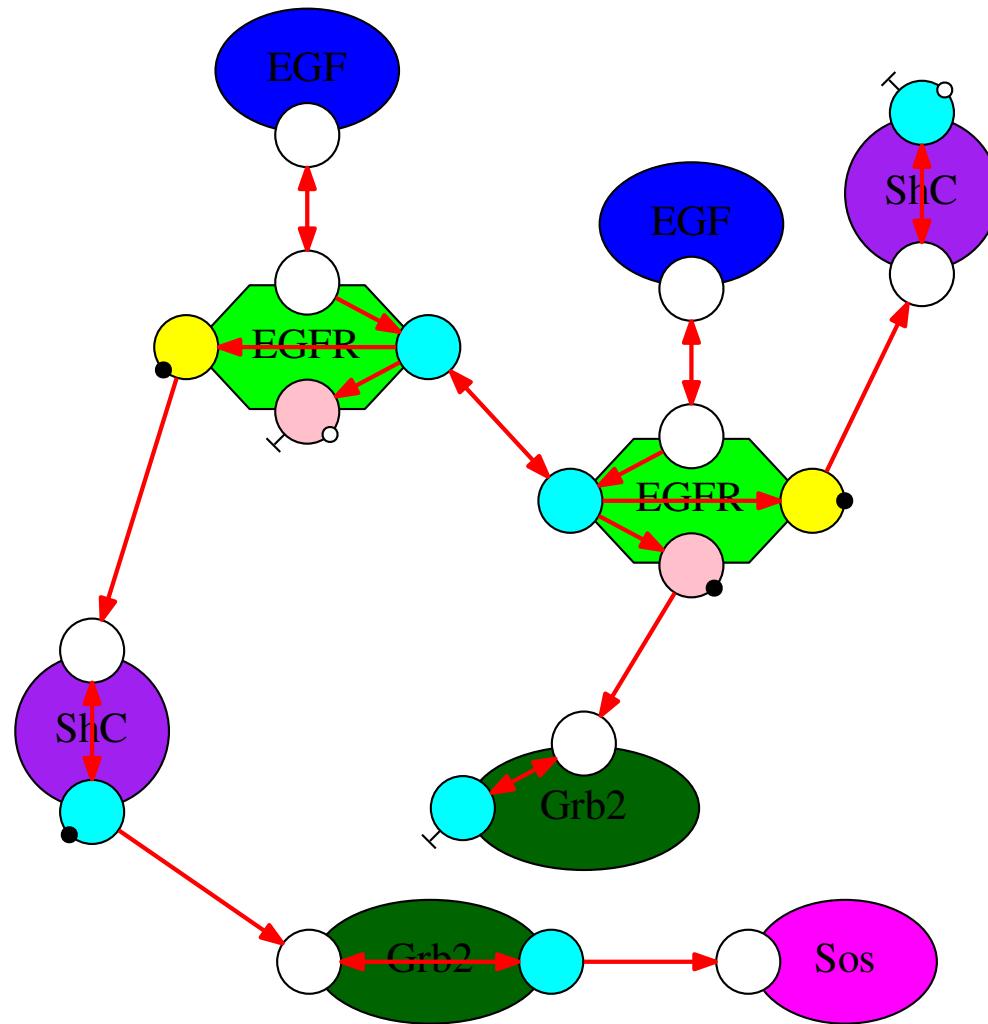


projection exacte  
de la sémantique différentielle

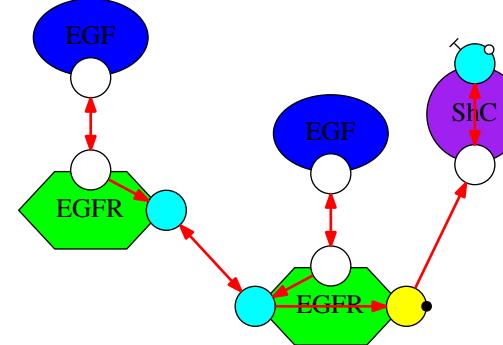
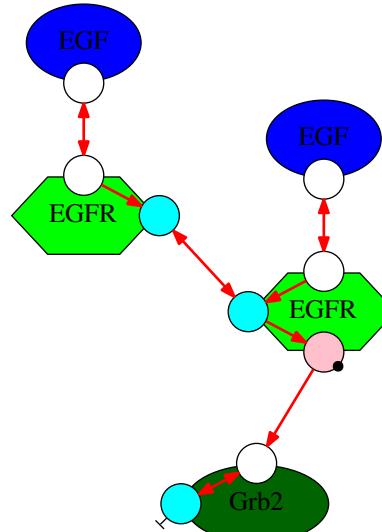
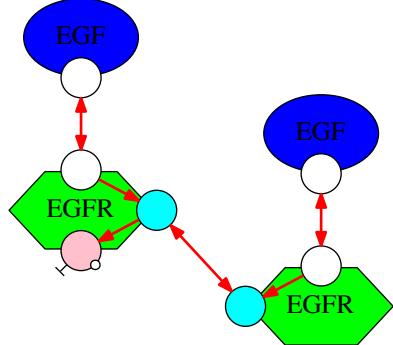
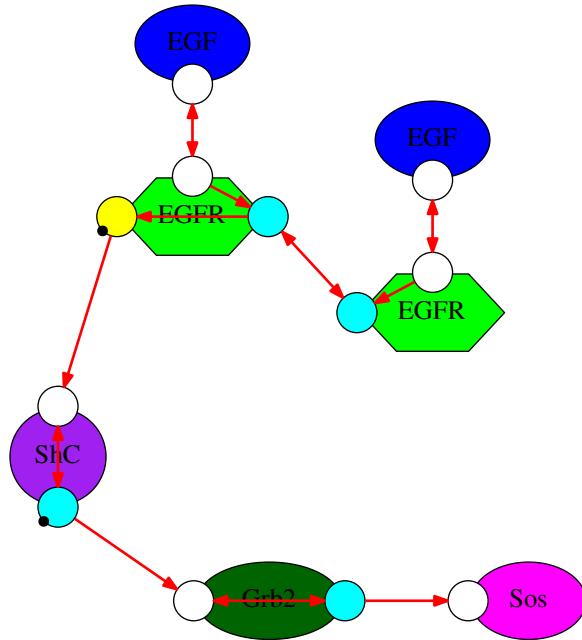
# Le mur de la combinatoire



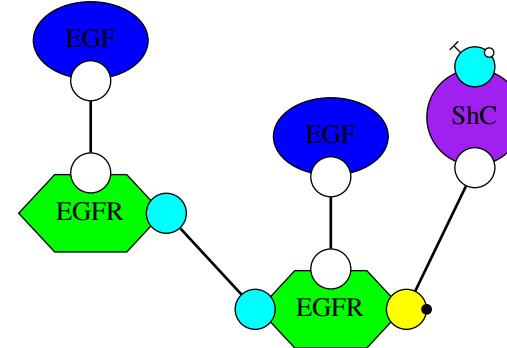
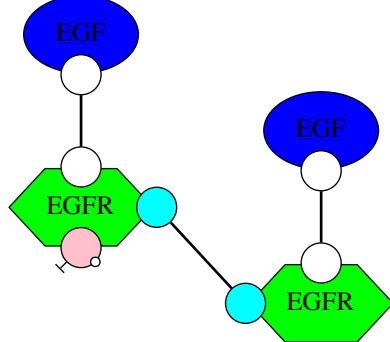
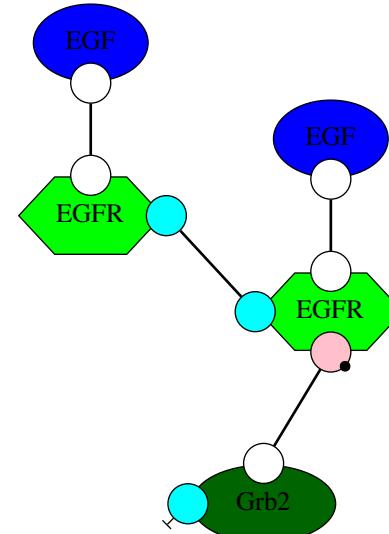
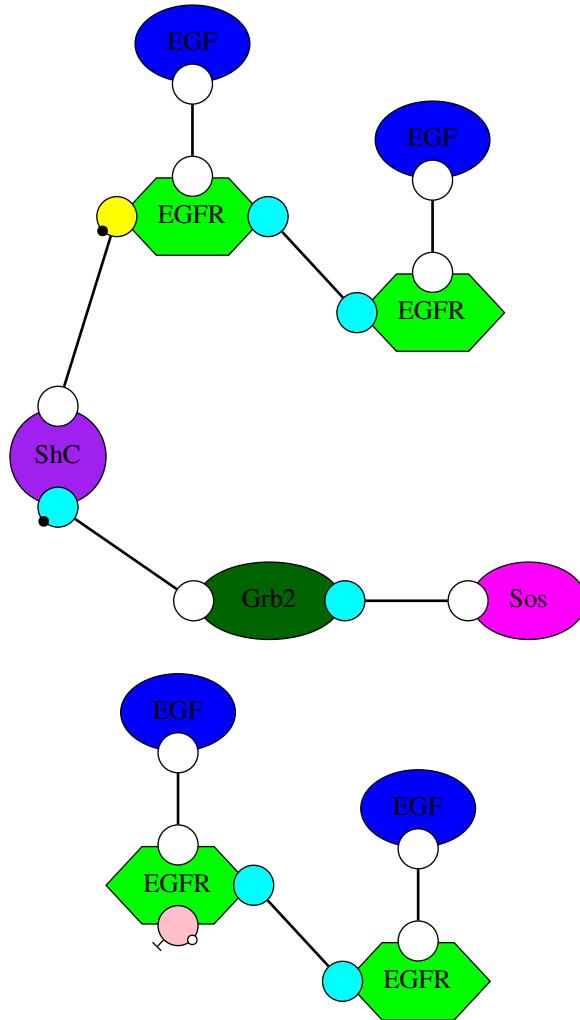
# Le flux d'information



# Une brèche potentielle



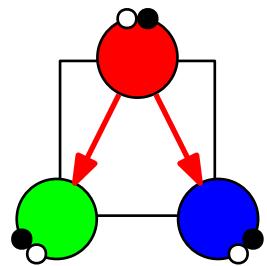
# Une brèche potentielle



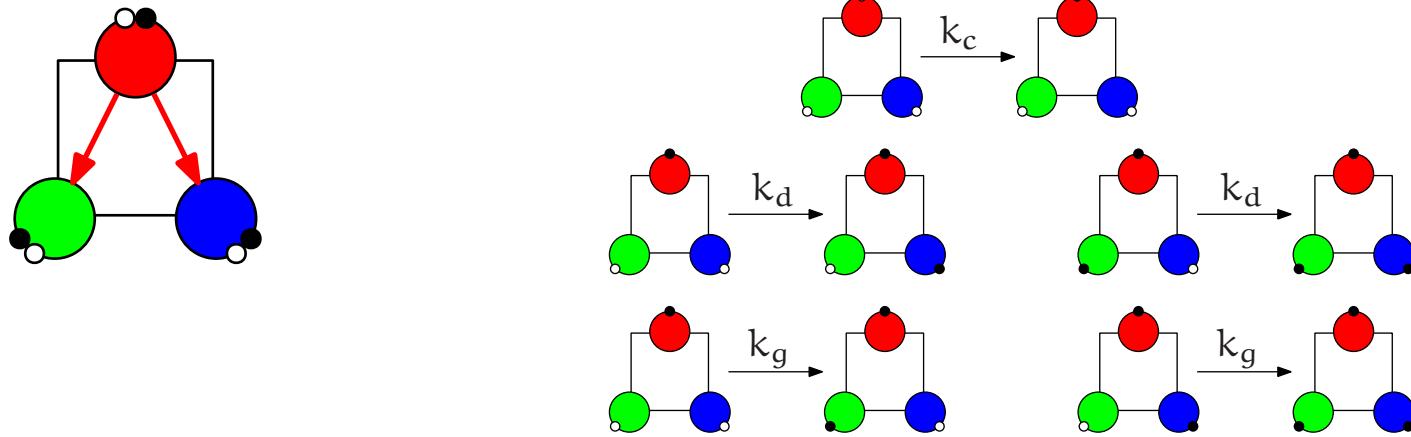
# Menu du jour

1. Contexte et motivations
2. Cas d'étude
3. Réduction d'équations différentielles
4. Abstraction du flot d'information
5. Réduction de modèles
6. Conclusion

# Cas d'étude



# Cas d'étude



# La loi d'action de masse

Considérons des complexes protéiques sans volume, se diffusant dans un milieu infini, sans bordure, parfaitement fluide et homogène.

Soit  $\mathcal{X}$  un ensemble de types de complexes protéiques.

Un modèle réactionnel est un ensemble de réactions  $\mathcal{R}$ .

Chaque réaction  $r$  est définie par :

1.  $\alpha_r$ , une fonction de  $\mathcal{X}$  dans  $\mathbb{N}$  (les réactifs) ;
2.  $\beta_r$ , une fonction de  $\mathcal{X}$  dans  $\mathbb{N}$  (les produits) ;
3.  $k_r$ , un réel positif (la constante cinétique).

Avec ces notations, la loi d'action de masse définit l'évolution des concentrations  $[X]$  de chaque type d'espèces protéiques  $X \in \mathcal{X}$  au cours du temps :

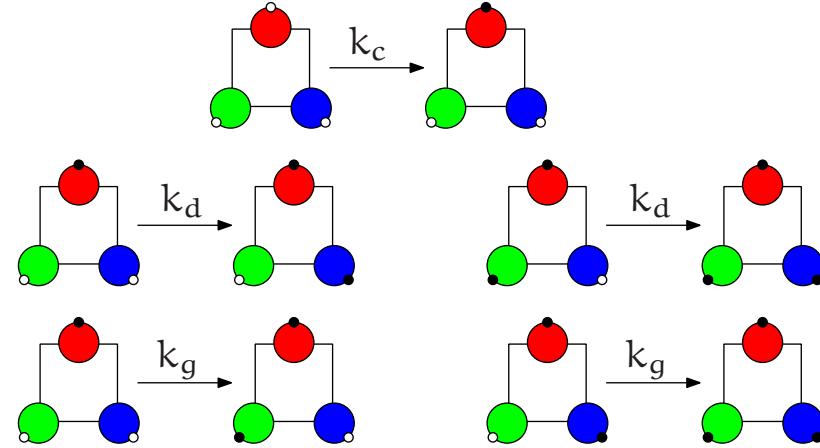
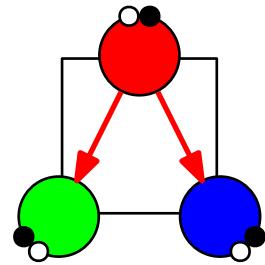
$$\frac{d[X]}{dt} = \sum_{r \in \mathcal{R}} (\beta_r(X) - \alpha_r(X)) \cdot \prod_{X' \in \mathcal{X}} [X']^{\alpha_r(X')}.$$

# Cas d'étude



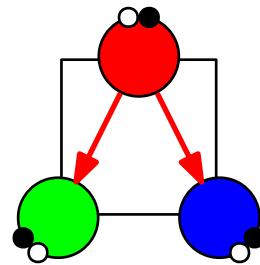
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[(u,u,u)]}{dt} = -k_c \cdot [(u,u,u)] \\ \frac{d[(u,\textcolor{red}{p},u)]}{dt} = k_c \cdot [(u,u,u)] \end{array} \right.$$

# Cas d'étude

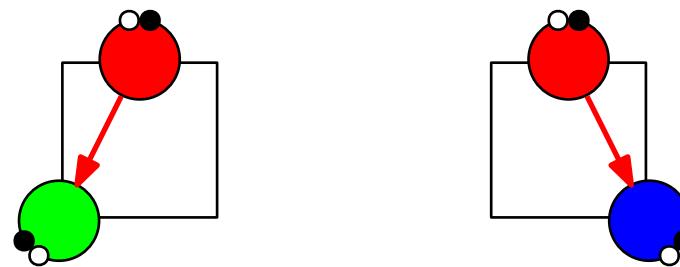


$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[(u,u,u)]}{dt} = -k_c \cdot [(u,u,u)] \\ \frac{d[(u,p,u)]}{dt} = -k_g \cdot [(u,p,u)] + k_c \cdot [(u,u,u)] - k_d \cdot [(u,p,u)] \\ \frac{d[(u,p,p)]}{dt} = -k_g \cdot [(u,p,p)] + k_d \cdot [(u,p,u)] \\ \frac{d[(p,p,u)]}{dt} = k_g \cdot [(u,p,u)] - k_d \cdot [(p,p,u)] \\ \frac{d[(p,p,p)]}{dt} = k_g \cdot [(u,p,p)] + k_d \cdot [(p,p,u)] \end{array} \right.$$

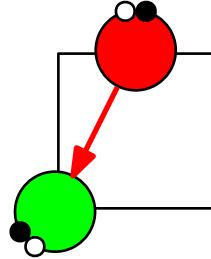
# Cas d'étude



# Cas d'étude



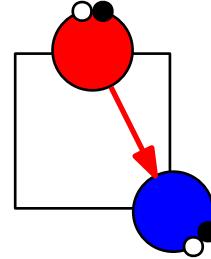
# Cas d'étude



$$[(u,u,u)] = [(u,u,u)]$$

$$[(u,p,?)] \stackrel{\Delta}{=} [(u,p,u)] + [(u,p,p)]$$

$$[(p,p,?)] \stackrel{\Delta}{=} [(p,p,u)] + [(p,p,p)]$$



$$[(u,u,u)] = [(u,u,u)]$$

$$[(?,p,u)] \stackrel{\Delta}{=} [(u,p,u)] + [(p,p,u)]$$

$$[(?,p,p)] \stackrel{\Delta}{=} [(u,p,p)] + [(p,p,p)]$$

$$\begin{cases} \frac{d[(u,u,u)]}{dt} = -k_c \cdot [(u,u,u)] \\ \frac{d[(u,p,?)]}{dt} = -k_g \cdot [(u,p,?)] + k_c \cdot [(u,u,u)] \\ \frac{d[(p,p,?)]}{dt} = k_g \cdot [(u,p,?)] \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{d[(u,u,u)]}{dt} = -k_c \cdot [(u,u,u)] \\ \frac{d[(?,p,u)]}{dt} = -k_d \cdot [(?,p,u)] + k_c \cdot [(u,u,u)] \\ \frac{d[(?,p,p)]}{dt} = k_d \cdot [(?,p,u)] \end{cases}$$

## Ce que nous avons appris :

Il est possible d'exploiter l'absence de flot d'information pour détecter les corrélations inutiles, et ainsi découper les complexes protéiques en fragments.

Cette opération perd de l'information : nous ne pouvons plus calculer la concentration de tous les complexes protéiques.

# Menu du jour

1. Contexte et motivations
2. Cas d'étude
3. Réduction d'équations différentielles
4. Abstraction du flot d'information
5. Réduction de modèles
6. Conclusion

# Sémantique différentielle

Un système différentiel est une paire  $(\mathcal{V}, \mathbb{F})$  où :

- $\mathcal{V}$  est un ensemble fini de variables,
- $\mathbb{F}$  est une fonction continue de  $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  dans  $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}$ .

(Les éléments de  $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  sont appelés états.)

La sémantique différentielle associe à chaque état (initial)  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  la solution  $X_{X_0} \in [0, T_{X_0}^{\max}] \rightarrow (\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+)$  de l'équation suivante :

$$X_{X_0}(T) = X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

qui est définie sur le plus large intervalle de temps possible.

# Retour au cas d'étude

- $\mathcal{V} \stackrel{\Delta}{=} \{[(u,u,u)], [(u,p,u)], [(\textcolor{green}{p},\textcolor{red}{p},u)], [(u,\textcolor{red}{p},p)], [(\textcolor{green}{p},\textcolor{red}{p},p)]\},$
- $\mathbb{F}(\rho) \stackrel{\Delta}{=} \begin{cases} [(u,u,u)] \mapsto -k_c \cdot \rho([(u,u,u)]) \\ [(u,p,u)] \mapsto -k_g \cdot \rho([(u,p,u)]) + k_c \cdot \rho([(u,u,u)]) - k_d \cdot \rho([(u,p,u)]) \\ [(u,\textcolor{red}{p},p)] \mapsto -k_g \cdot \rho([(u,\textcolor{red}{p},p)]) + k_d \cdot \rho([(u,p,u)]) \\ [(\textcolor{green}{p},\textcolor{red}{p},u)] \mapsto k_g \cdot \rho([(u,p,u)]) - k_d \cdot \rho([(p,p,u)]) \\ [(\textcolor{green}{p},\textcolor{red}{p},p)] \mapsto k_g \cdot \rho([(u,p,p)]) + k_d \cdot \rho([(p,p,u)]). \end{cases}$

# Abstraction

Une abstraction est un quintuplet  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\sharp, \psi, \mathbb{F}^\sharp)$ , où :

- $(\mathcal{V}, \mathbb{F})$  est un système différentiel,
- $\mathcal{V}^\sharp$  est un ensemble fini d'observables,
- $\psi$  est une fonction de l'ensemble  $\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}$  dans l'ensemble  $\mathcal{V}^\sharp \rightarrow \mathbb{R}$ ,
- $\mathbb{F}^\sharp$  est une fonction  $\mathcal{C}^\infty$  de l'ensemble  $\mathcal{V}^\sharp \rightarrow \mathbb{R}^+$  dans l'ensemble  $\mathcal{V}^\sharp \rightarrow \mathbb{R}$ ;

tel que :

- $\psi$  est une fonction linéaire à coefficient positifs, telle que chaque variable  $v \in \mathcal{V}$  apparaisse dans l'image d'au moins un observable  $v^\sharp \in \mathcal{V}^\sharp$  avec un coefficient strictement positif;
- le diagramme suivant commute :

$$\begin{array}{ccc} (\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+) & \xrightarrow{\mathbb{F}} & (\mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}) \\ \psi \downarrow & & \downarrow \psi \\ (\mathcal{V}^\sharp \rightarrow \mathbb{R}^+) & \xrightarrow{\mathbb{F}^\sharp} & (\mathcal{V}^\sharp \rightarrow \mathbb{R}) \end{array}$$

c'est à dire que  $\psi \circ \mathbb{F} = \mathbb{F}^\sharp \circ \psi$ .

# Retour au cas d'étude

- $\mathcal{V} \stackrel{\Delta}{=} \{[(u,u,u)], [(u,p,u)], [(\textcolor{green}{p},\textcolor{red}{p},u)], [(u,\textcolor{red}{p},p)], [(\textcolor{green}{p},p,p)]\}$
- $\mathbb{F}(\rho) \stackrel{\Delta}{=} \begin{cases} [(u,u,u)] \mapsto -k_c \cdot \rho([(u,u,u)]) \\ [(u,p,u)] \mapsto -k_g \cdot \rho([(u,p,u)]) + k_c \cdot \rho([(u,u,u)]) - k_d \cdot \rho([(u,p,u)]) \\ [(\textcolor{red}{u},\textcolor{blue}{p},p)] \mapsto -k_g \cdot \rho([(u,p,p)]) + k_d \cdot \rho([(u,p,u)]) \\ \dots \end{cases}$
- $\mathcal{V}^\sharp \stackrel{\Delta}{=} \{[(u,u,u)], [(\textcolor{brown}{?},p,u)], [(\textcolor{brown}{?},\textcolor{blue}{p},p)], [(u,\textcolor{red}{p},\textcolor{brown}{?})], [(\textcolor{green}{p},p,\textcolor{brown}{?})]\}$
- $\Psi(\rho) \stackrel{\Delta}{=} \begin{cases} [(u,u,u)] \mapsto \rho([(u,u,u)]) \\ [(\textcolor{brown}{?},p,u)] \mapsto \rho([(u,p,u)]) + \rho([(p,p,u)]) \\ [(\textcolor{brown}{?},\textcolor{blue}{p},p)] \mapsto \rho([(u,p,p)]) + \rho([(p,p,p)]) \\ \dots \end{cases}$
- $\mathbb{F}^\sharp(\rho^\sharp) \stackrel{\Delta}{=} \begin{cases} [(u,u,u)] \mapsto -k_c \cdot \rho^\sharp([(u,u,u)]) \\ [(\textcolor{brown}{?},p,u)] \mapsto -k_d \cdot \rho^\sharp([(?,p,u)]) + k_c \cdot \rho^\sharp([(u,u,u)]) \\ [(\textcolor{brown}{?},\textcolor{blue}{p},p)] \mapsto k_d \cdot \rho^\sharp([(?,p,u)]) \\ \dots \end{cases}$

# Appliquons la fonction d'abstraction

Soient :

1.  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\sharp, \psi, \mathbb{F}^\sharp)$  une abstraction,
2. et  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  un état initial (concret).

Nous avons, à toute date  $T$  dans l'intervalle de temps  $[0, T_{X_0}^{\max}[$  :

$$X_{X_0}(T) = X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

D'où :

$$\psi(X_{X_0}(T)) = \psi \left( X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt \right).$$

# Faisons commuter le $\psi$ vers la droite

Soient :

1.  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\sharp, \psi, \mathbb{F}^\sharp)$  une abstraction,
2. et  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  un état initial (concret).

Nous avons, à toute date  $T$  dans l'intervalle de temps  $[0, T_{X_0}^{\max}[$  :

$$X_{X_0}(T) = X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

D'où :

$$\psi(X_{X_0}(T)) = \psi(X_0) + \psi \left( \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt \right).$$

# Faisons commuter le $\psi$ vers la droite

Soient :

1.  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\sharp, \psi, \mathbb{F}^\sharp)$  une abstraction,
2. et  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  un état initial (concret).

Nous avons, à toute date  $T$  dans l'intervalle de temps  $[0, T_{X_0}^{\max}]$  :

$$X_{X_0}(T) = X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

D'où :

$$\psi(X_{X_0}(T)) = \psi(X_0) + \int_{t=0}^T [\psi \circ \mathbb{F}](X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

# Faisons commuter le $\psi$ vers la droite

Soient :

1.  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\sharp, \psi, \mathbb{F}^\sharp)$  une abstraction,
2. et  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  un état initial (concret).

Nous avons, à toute date  $T$  dans l'intervalle de temps  $[0, T_{X_0}^{\max}]$  :

$$X_{X_0}(T) = X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

D'où :

$$\psi(X_{X_0}(T)) = \psi(X_0) + \int_{t=0}^T [\mathbb{F}^\sharp \circ \psi](X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

# Faisons commuter le $\psi$ vers la droite

Soient :

1.  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\sharp, \psi, \mathbb{F}^\sharp)$  une abstraction,
2. et  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$  un état initial (concret).

Nous avons, à toute date  $T$  dans l'intervalle de temps  $[0, T_{X_0}^{\max}]$  :

$$X_{X_0}(T) = X_0 + \int_{t=0}^T \mathbb{F}(X_{X_0}(t)) \cdot dt.$$

D'où :

$$\psi(X_{X_0}(T)) = \psi(X_0) + \int_{t=0}^T \mathbb{F}^\sharp(\psi(X_{X_0}(t))) \cdot dt.$$

# Sémantique différentielle abstraite

Soit  $(\mathcal{V}, \mathbb{F}, \mathcal{V}^\#, \psi, \mathbb{F}^\#)$  une abstraction.

La paire  $(\mathcal{V}^\#, \mathbb{F}^\#)$  est un système différentiel, notons  $\Upsilon$  sa sémantique.

Pour tout état abstrait  $Y_0 \in \mathcal{V}^\# \rightarrow \mathbb{R}^+$ , nous notons  $[0, T_{Y_0}^{\max}[$  l'intervalle de définition de la fonction  $Y_{Y_0}$ . Nous avons donc, à tout instant  $T^\# \in [0, T_{X_0}^{\max}[$ ,

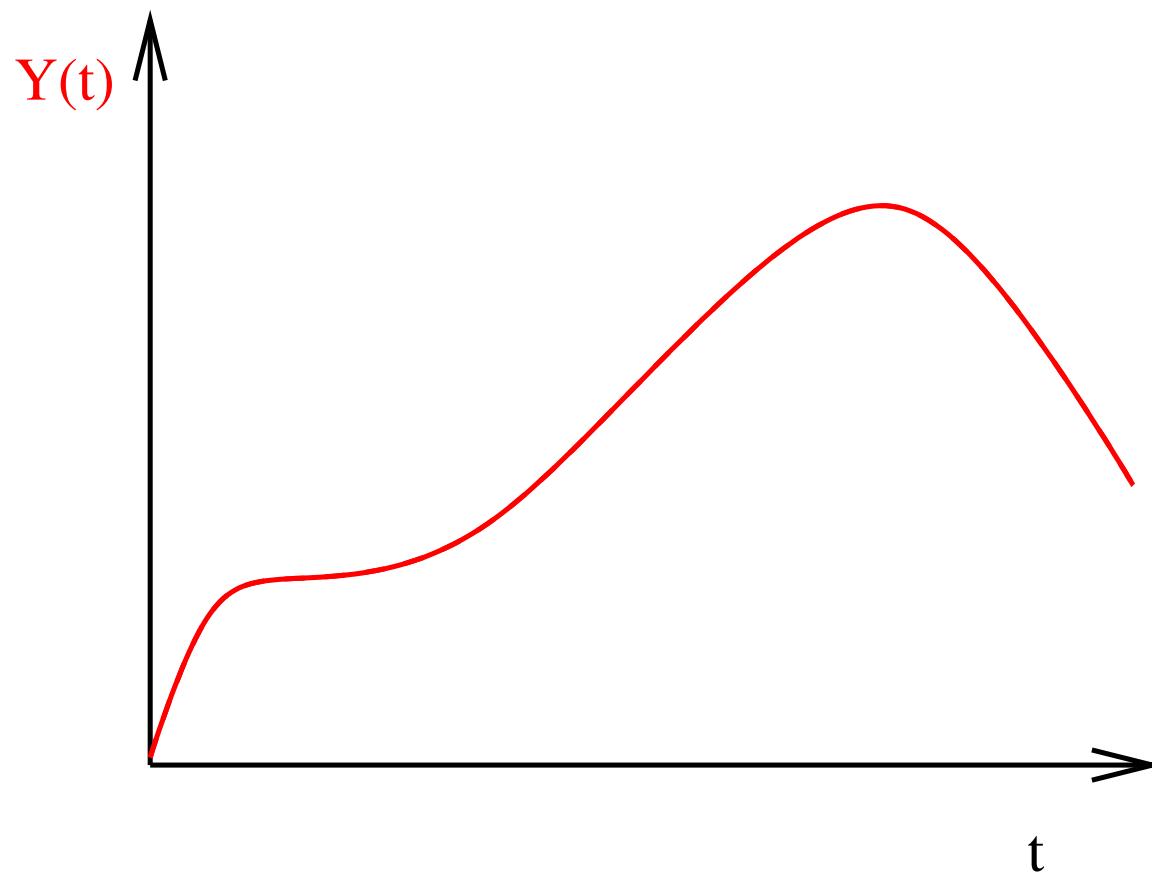
$$Y_{Y_0}(T^\#) = Y_0 + \int_{t=0}^{T^\#} \mathbb{F}^\#(Y_{Y_0}(t)) \cdot dt.$$

**Théorème 1** Pour tout état initial concret  $X_0 \in \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R}^+$ , nous avons :

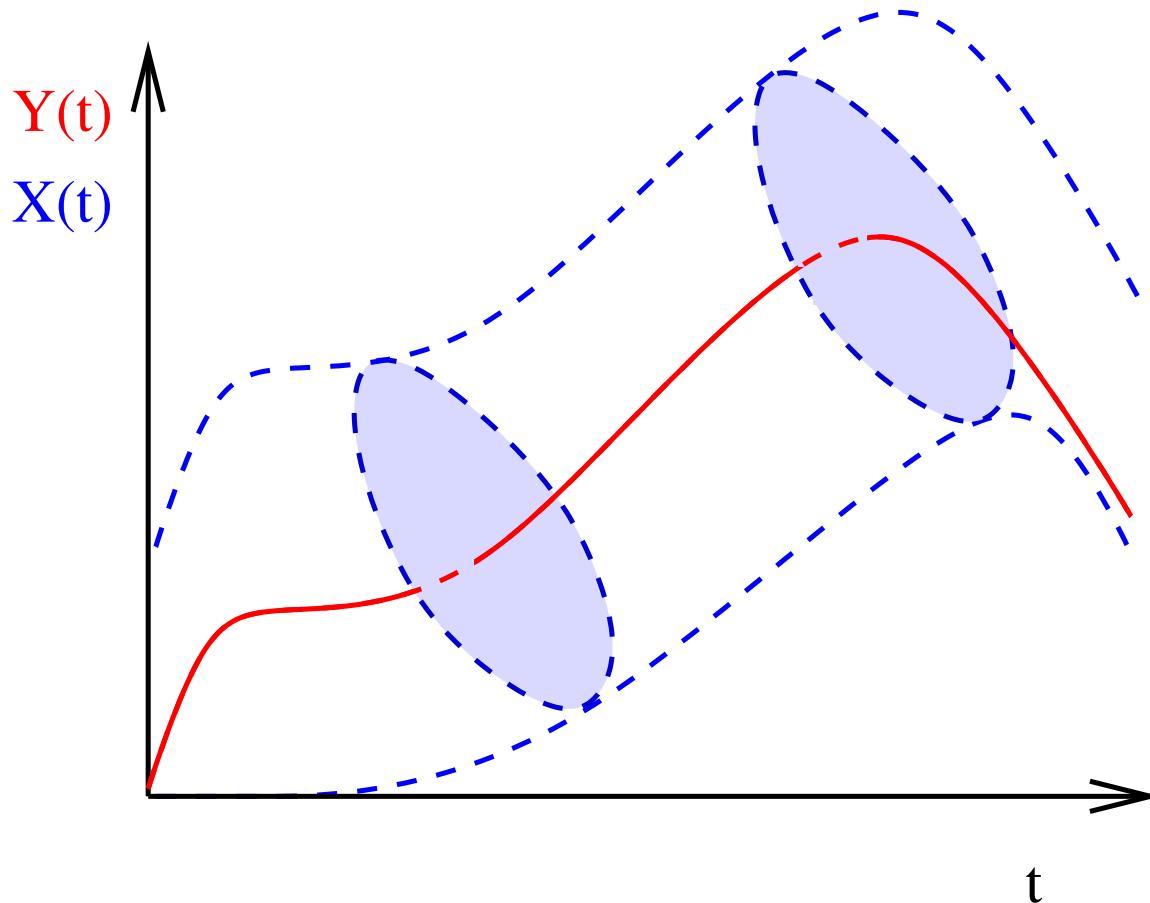
1.  $T_{\psi(X_0)}^{\max} = T_{X_0}^{\max}$ ;
2. à tout instant  $T \in [0, T_{X_0}^{\max}[$ ,  $\psi(X_{X_0}(T)) = Y_{\psi(X_0)}(T)$ .

Autrement dit, la sémantique abstraite est l'image de la sémantique concrète par la fonction d'abstraction.

# Trajectoires abstraites



# Trajectoires concrètes



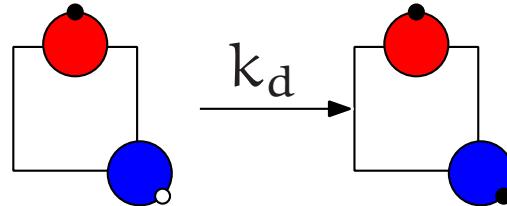
# Menu du jour

1. Contexte et motivations
2. Cas d'étude
3. Réduction d'équations différentielles
4. Abstraction du flot d'information
5. Réduction de modèles
6. Conclusion

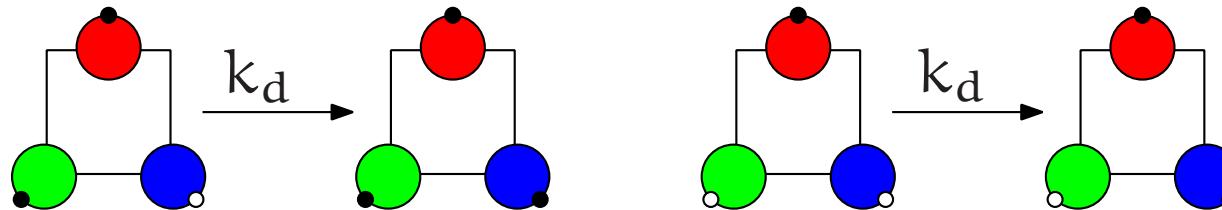
# Sémantique concrète

Une règle est une représentation symbolique d'un (multi)-ensemble de réactions.

Par exemple, la règle :



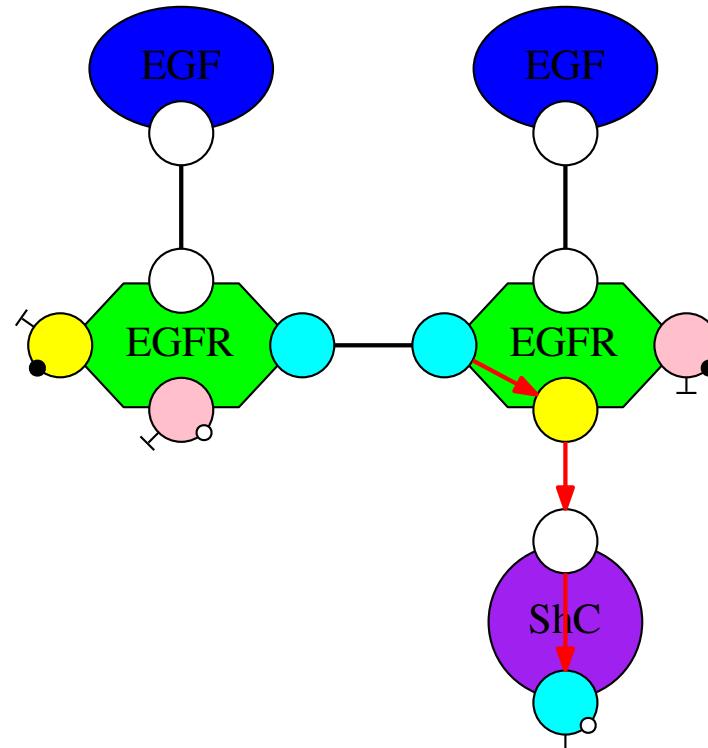
représente les deux règles suivantes :



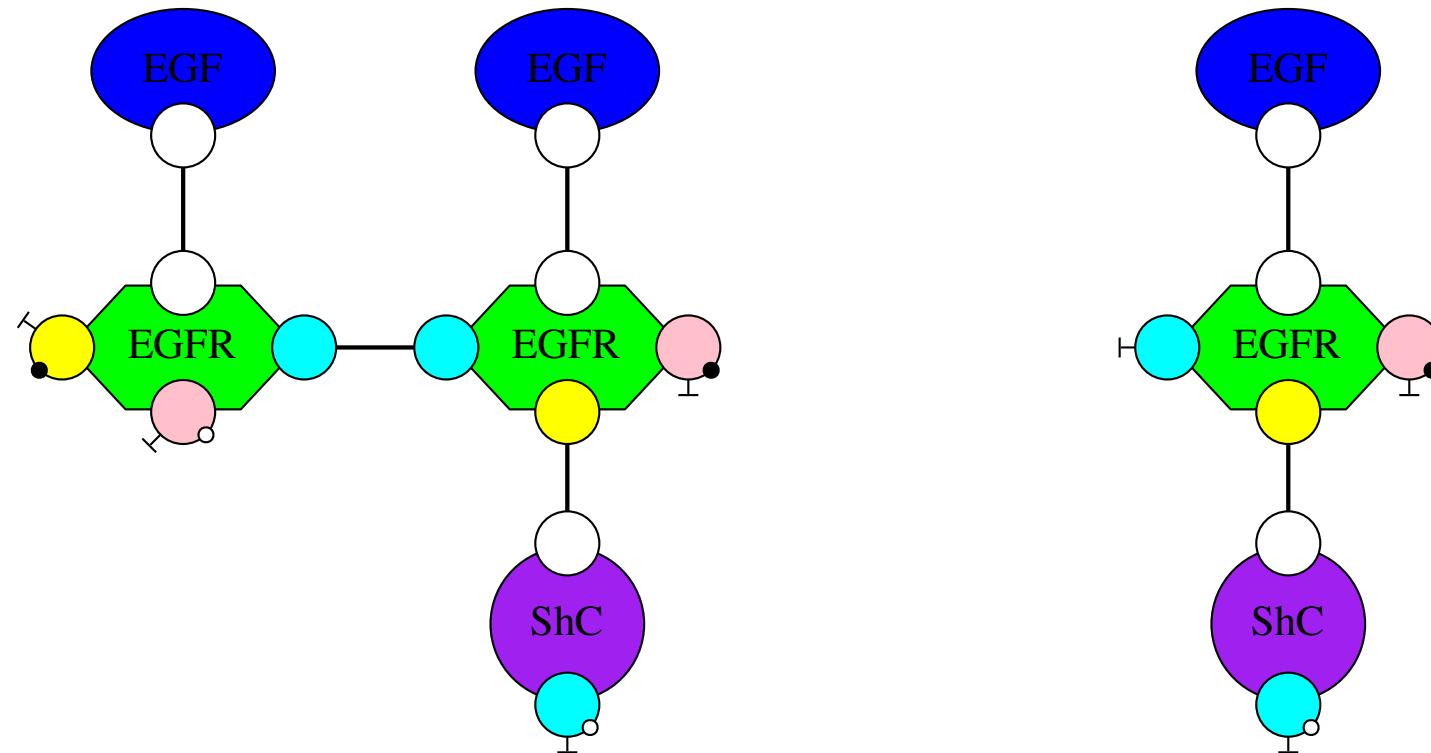
La sémantique d'un ensemble de règles est la sémantique du (multi)-ensemble de réactions sous-jacent.

# Flot d'information concret

L'état d'un site a-t-il une influence sur la capacité à modifier l'état d'un autre site ?

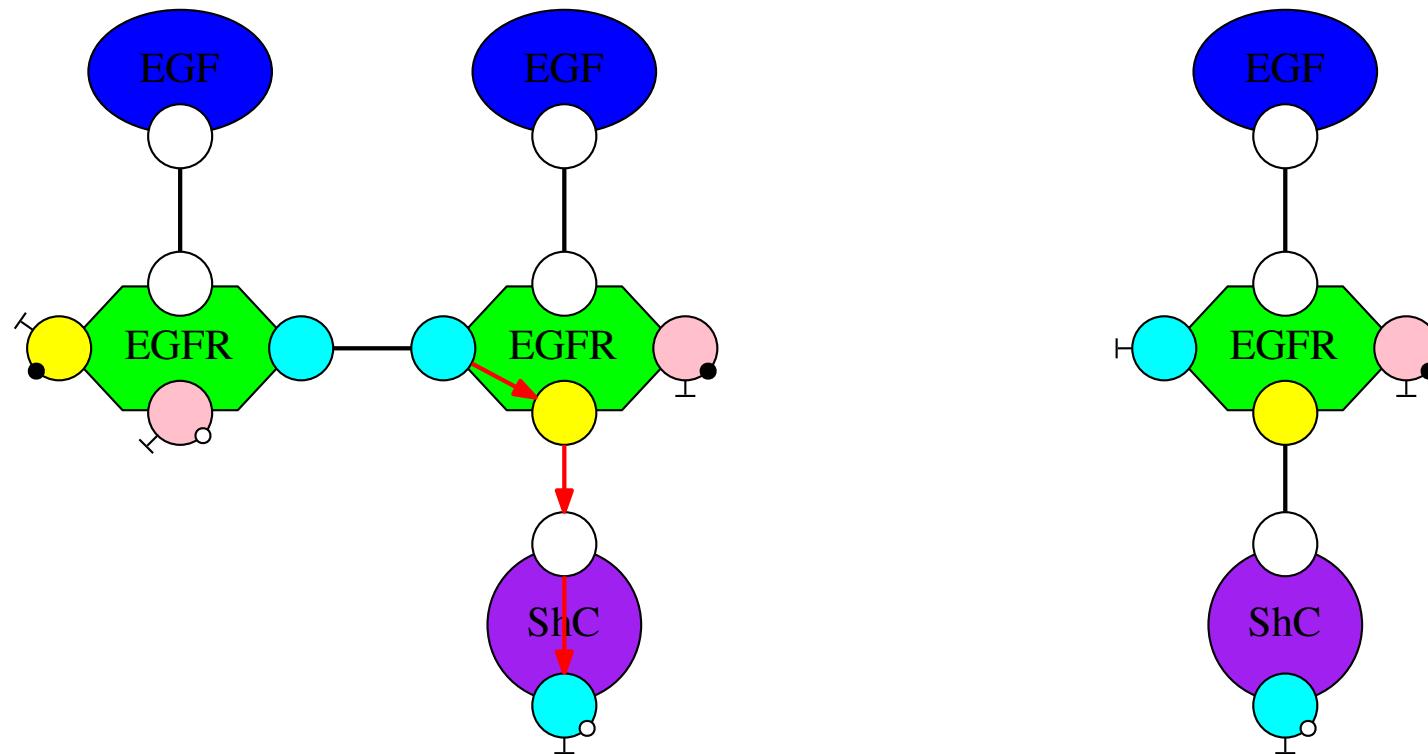


# Flot d'information concret

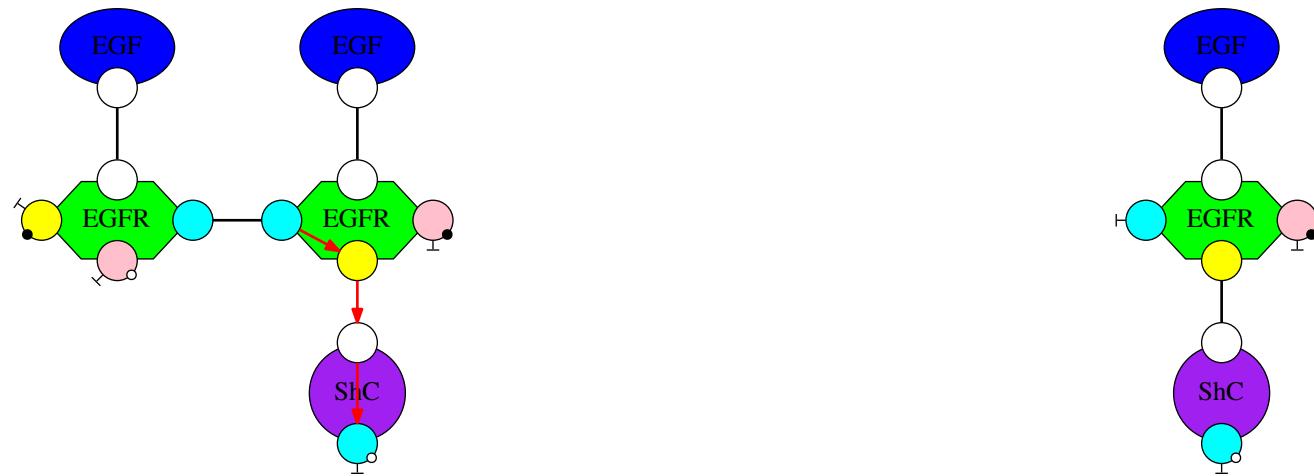


# Flot d'information concret

Si il existe une soupe de molécules dans laquelle le taux d'activation du site de ShC n'est pas la même, alors il peut y avoir un flot d'information.



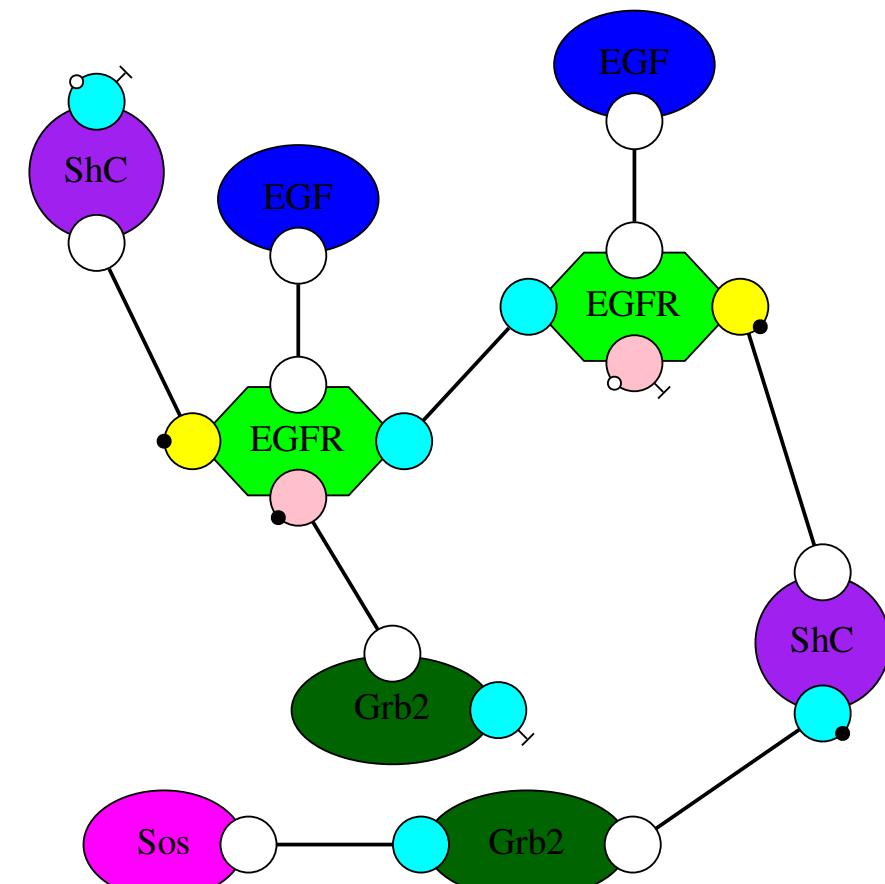
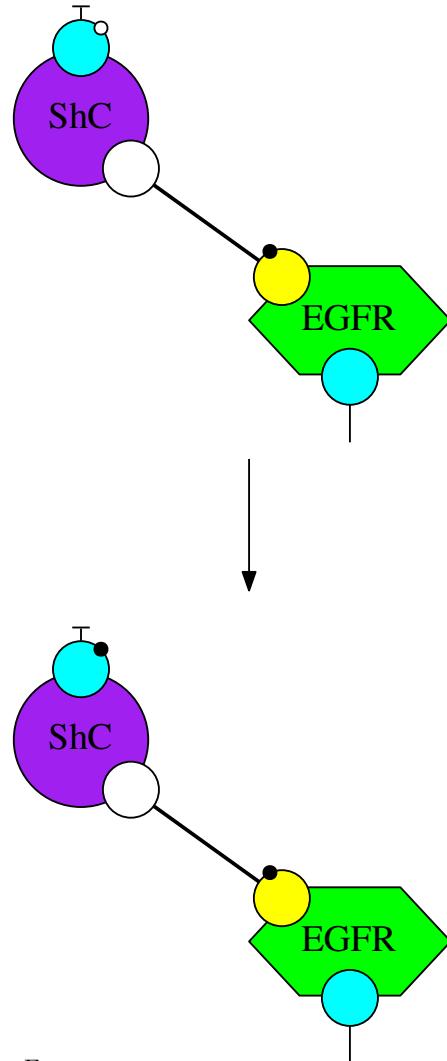
# Discrimination par les règles



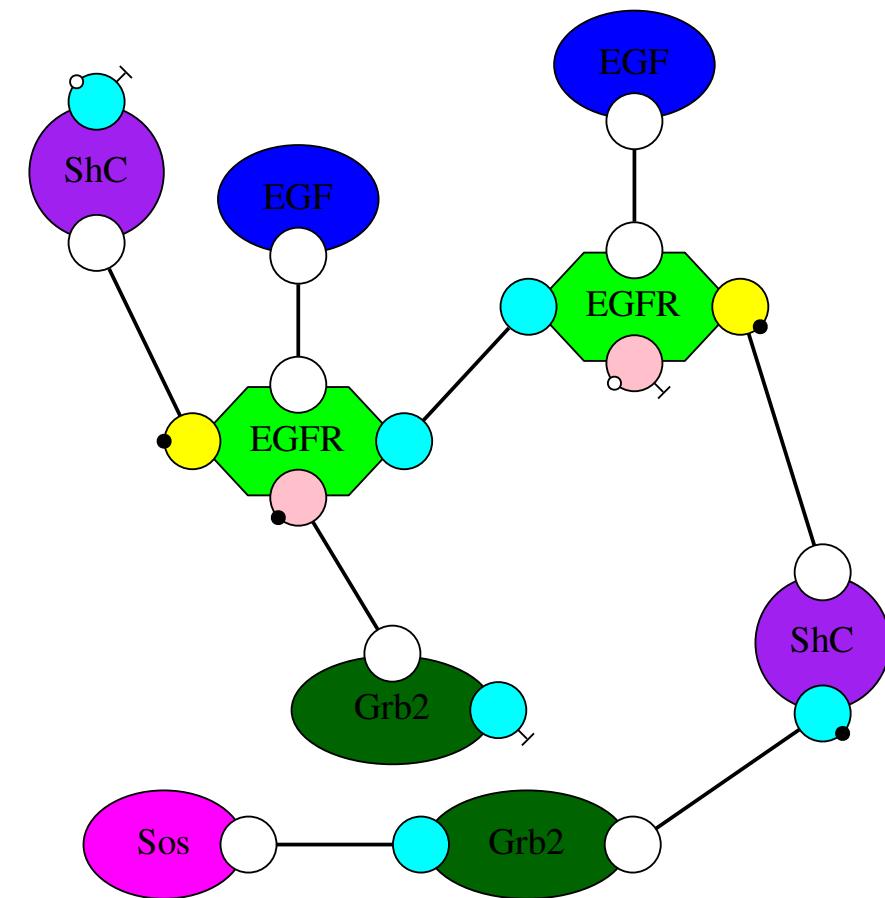
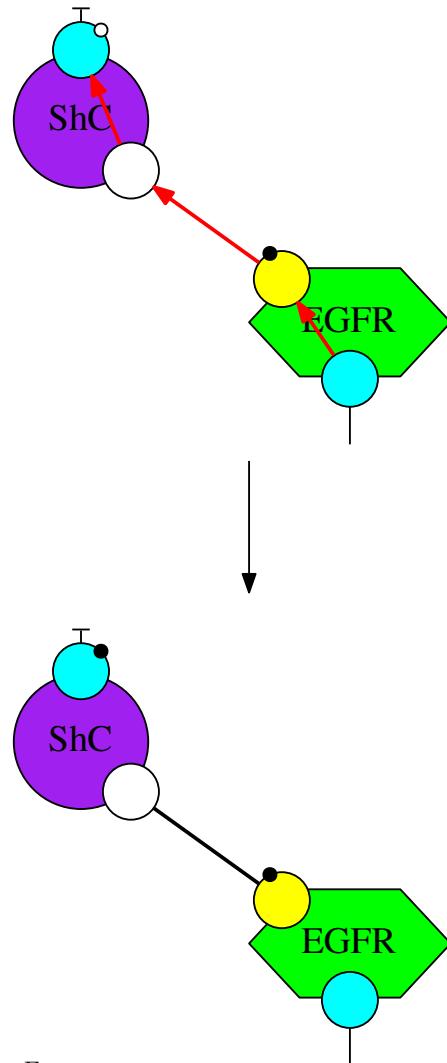
Dans ce cas, il existe une règle qui discrimine ces deux complexes protéiques, par exemple :



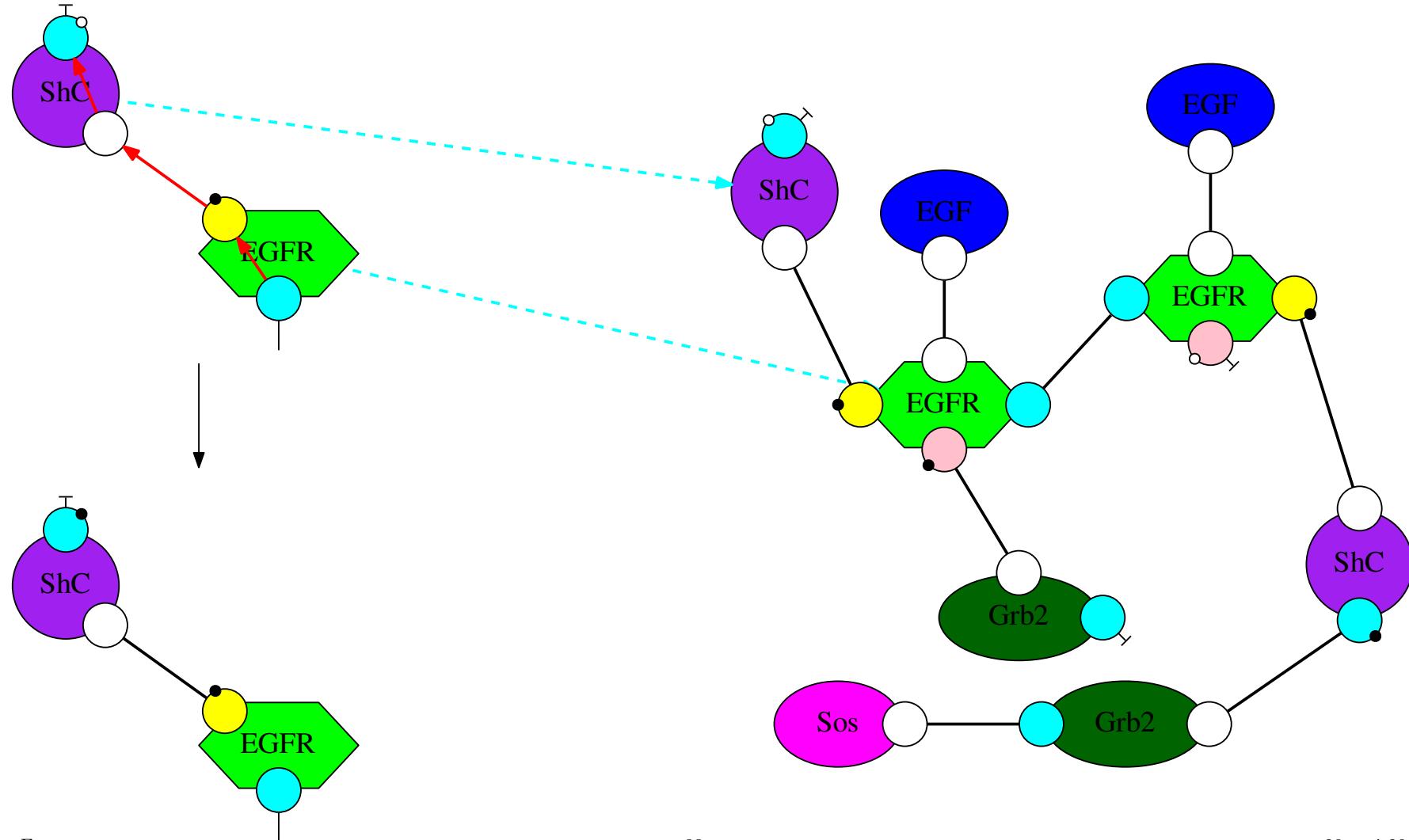
# Flot d'information d'une règle



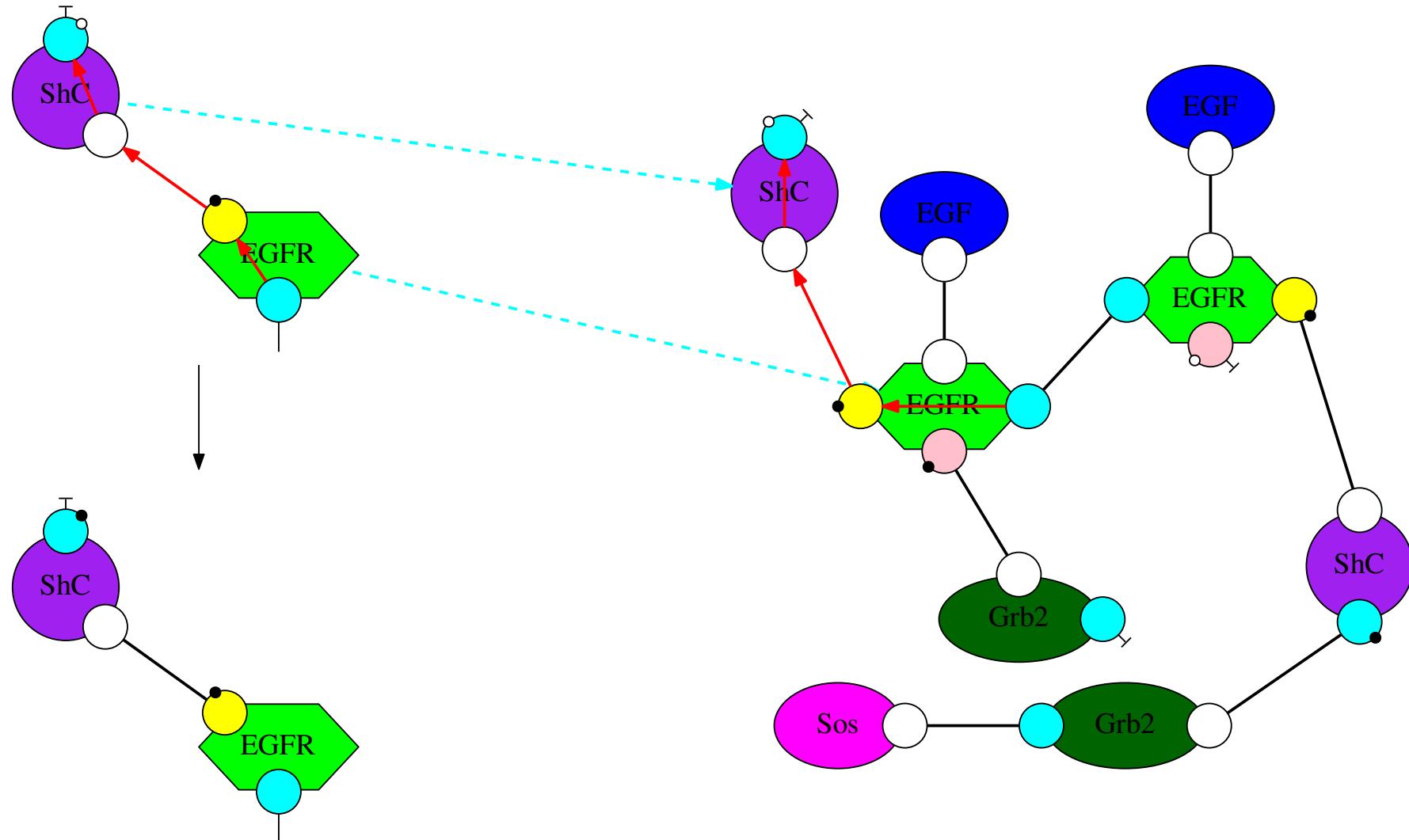
# Flot d'information d'une règle



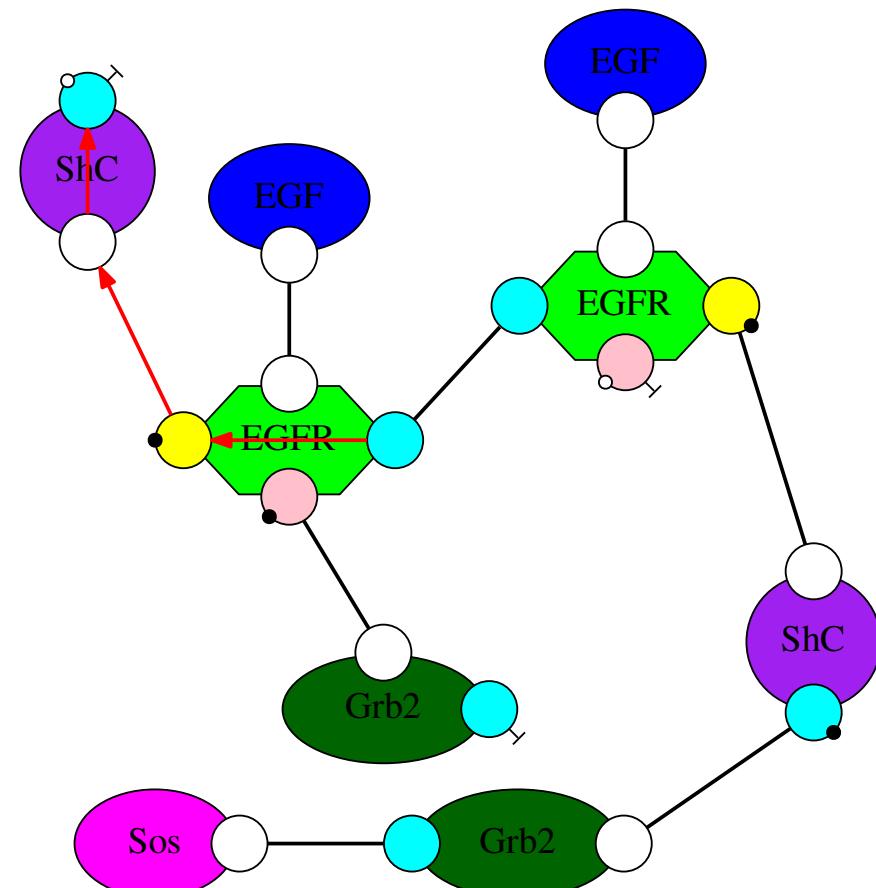
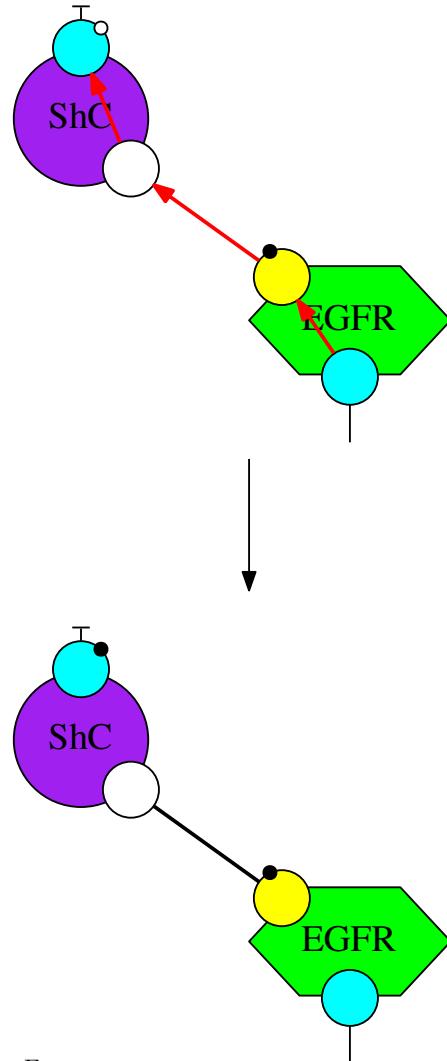
# Flot d'information d'une règle



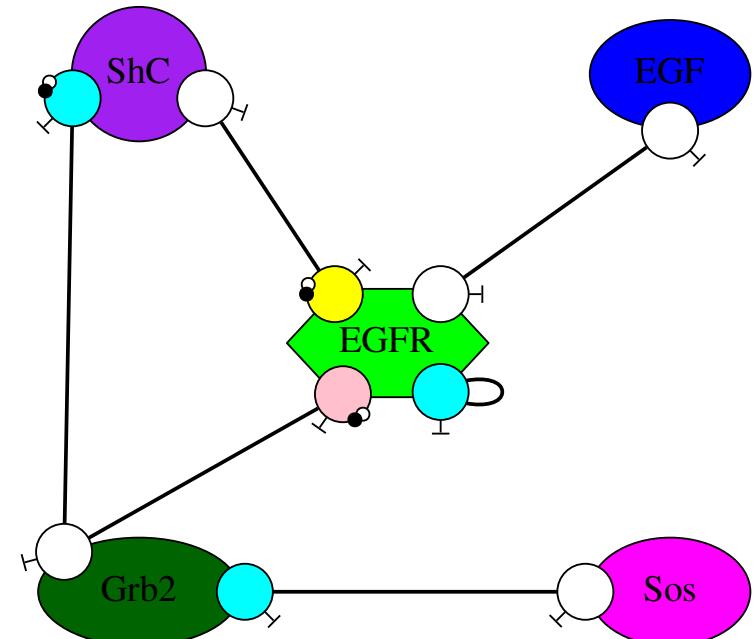
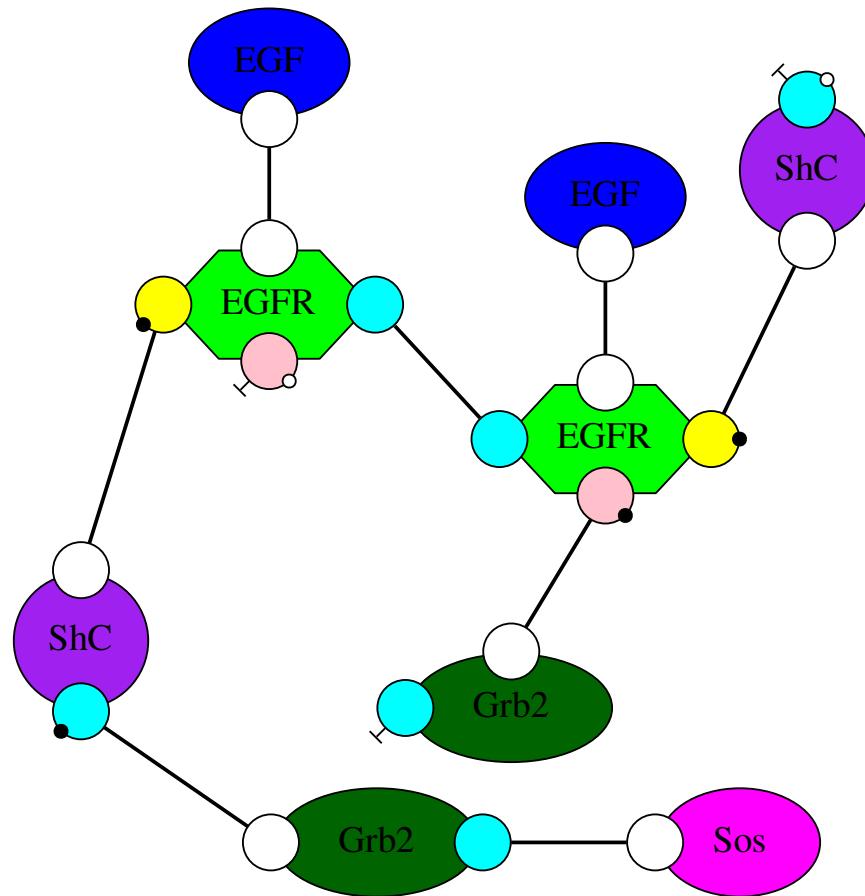
# Flot d'information d'une règle



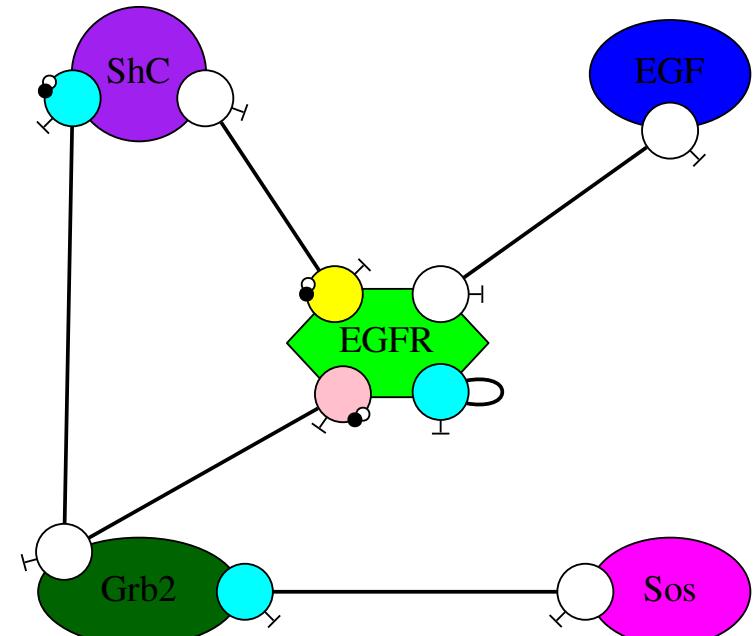
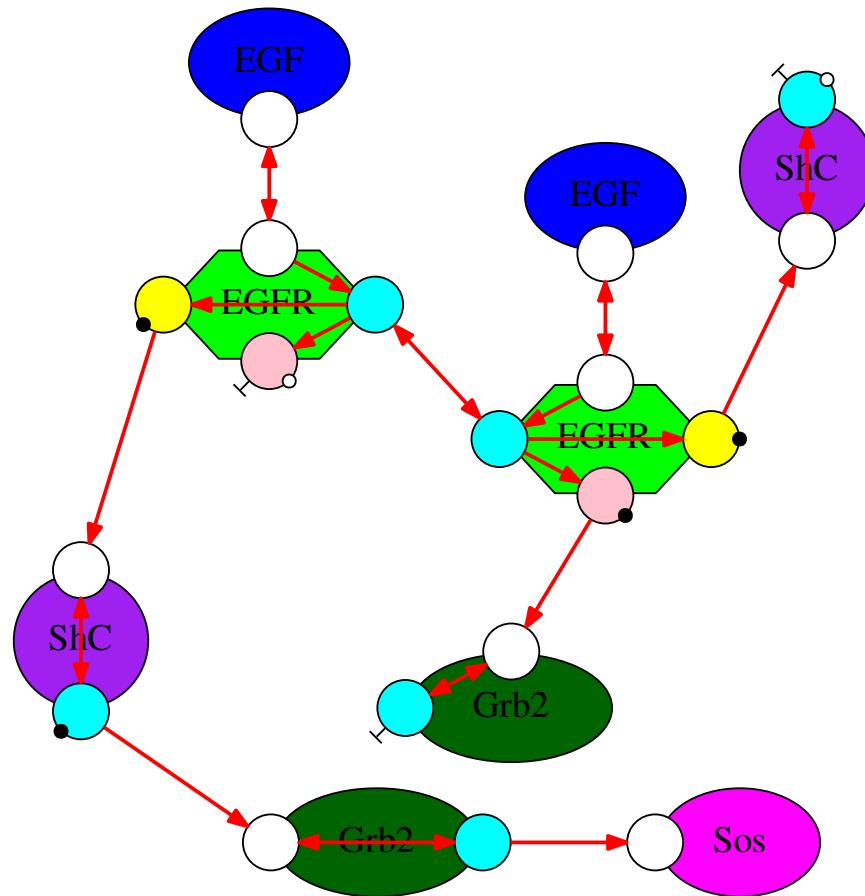
# Flot d'information d'une règle



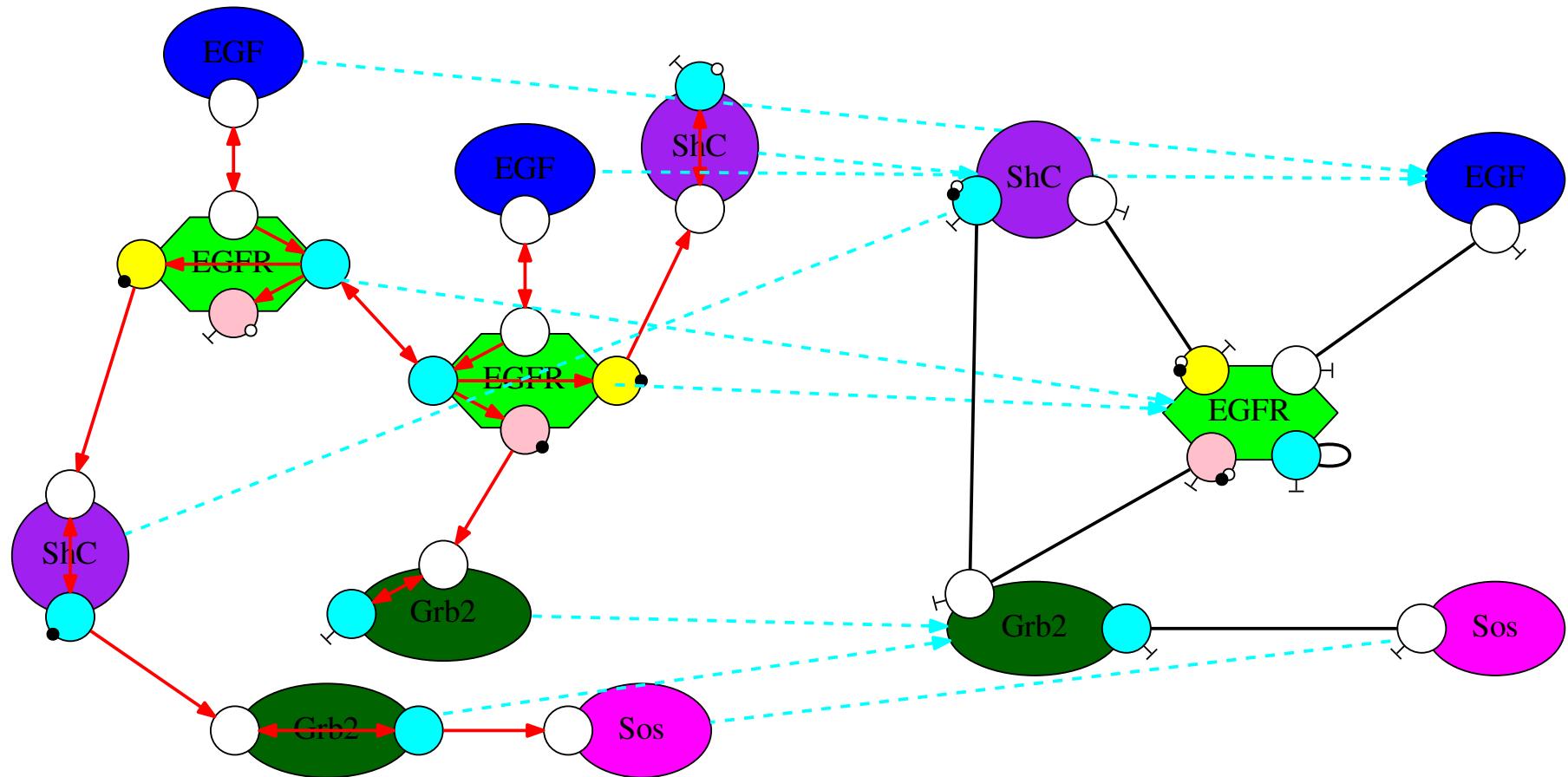
# Approximation par projection



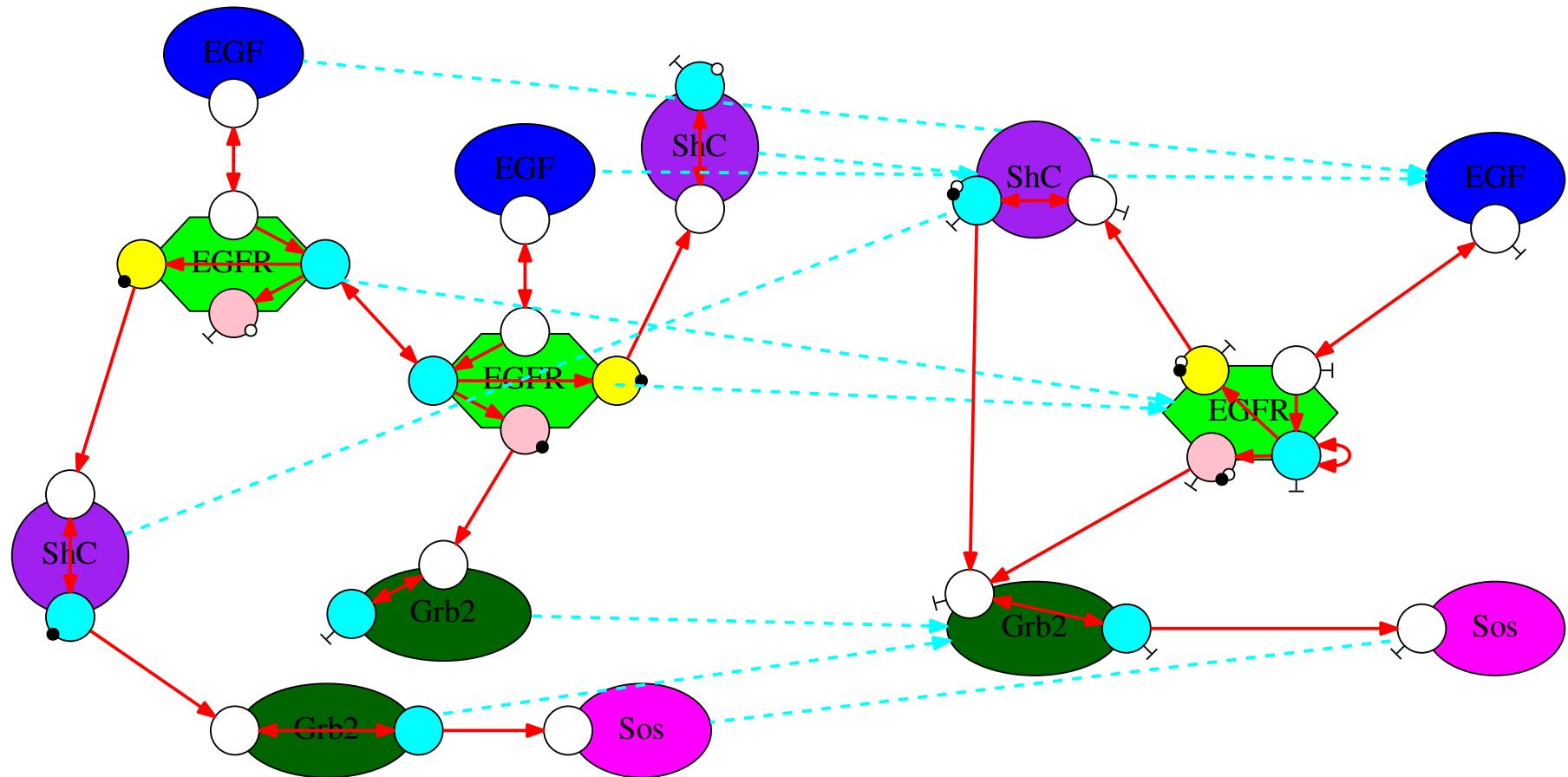
# Approximation par projection



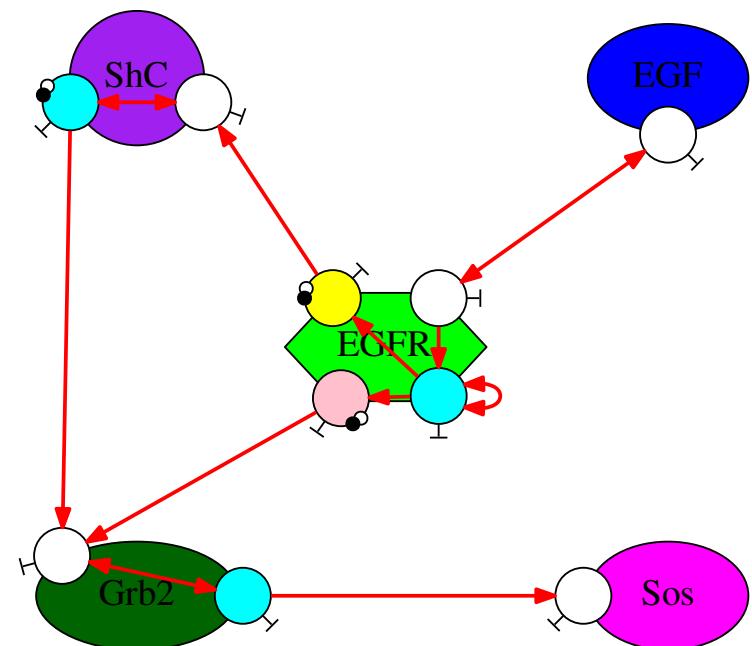
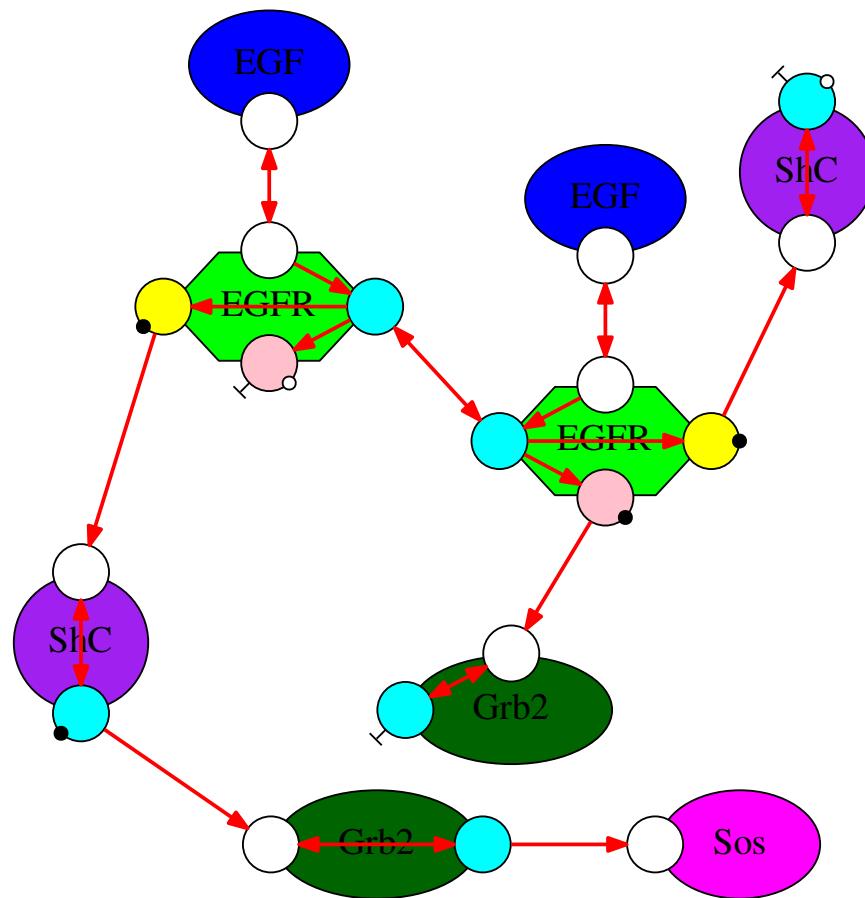
# Approximation par projection



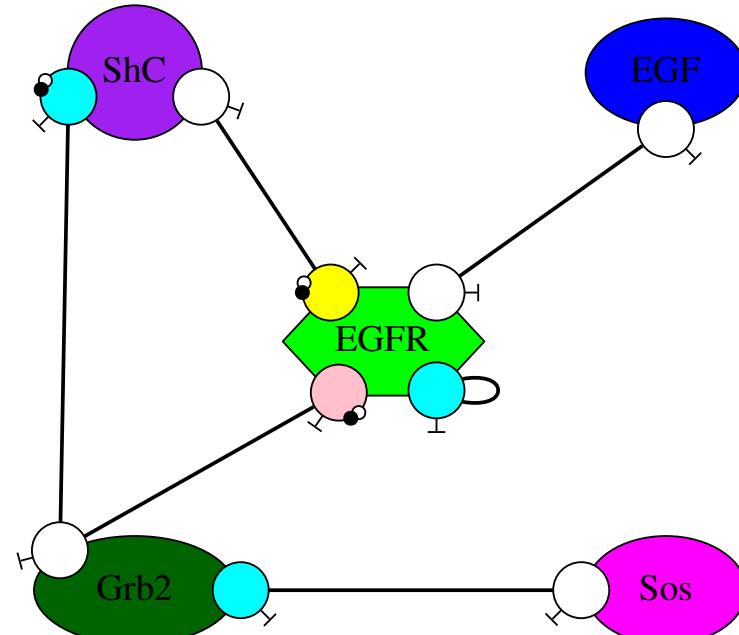
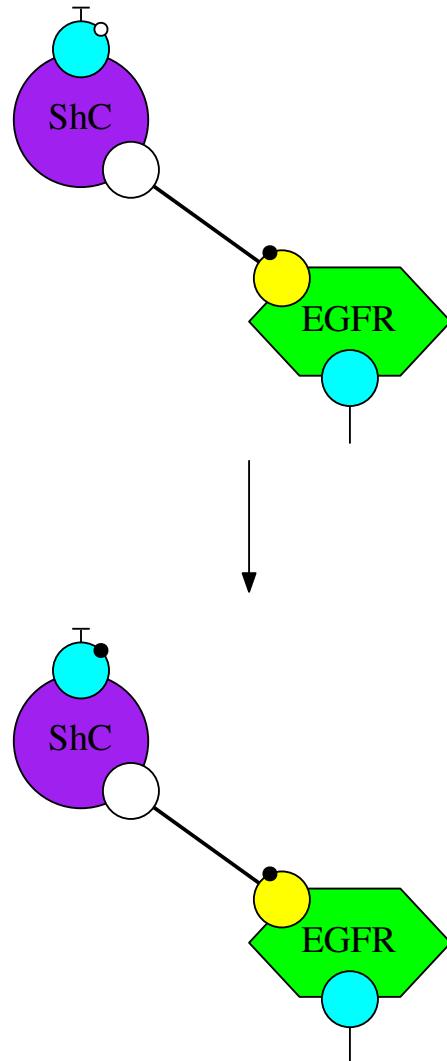
# Approximation par projection



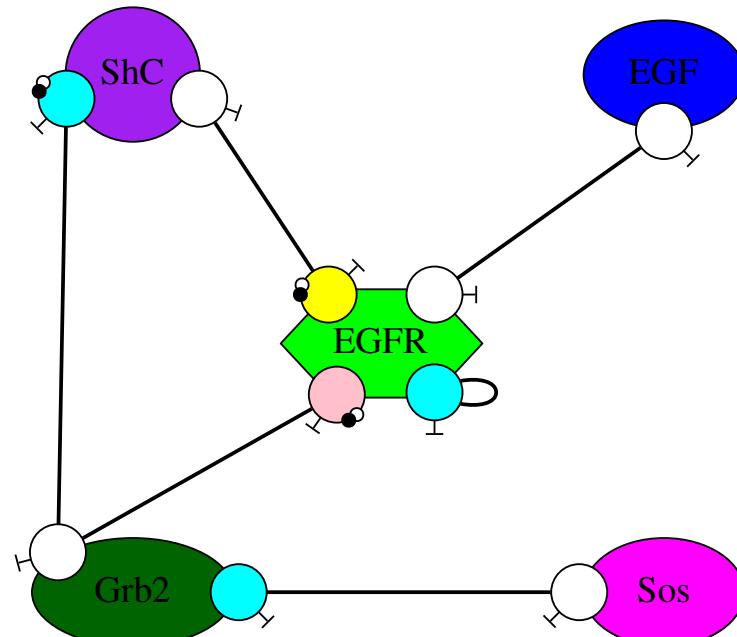
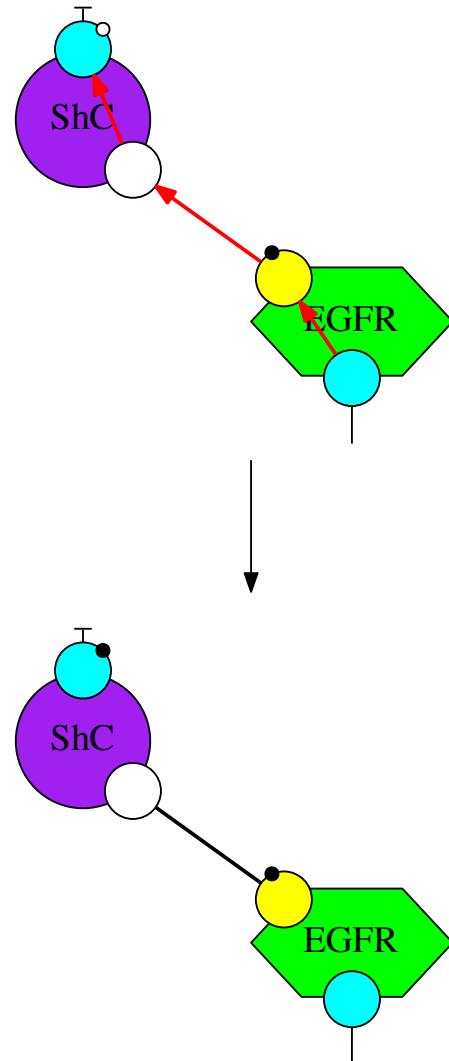
# Approximation par projection



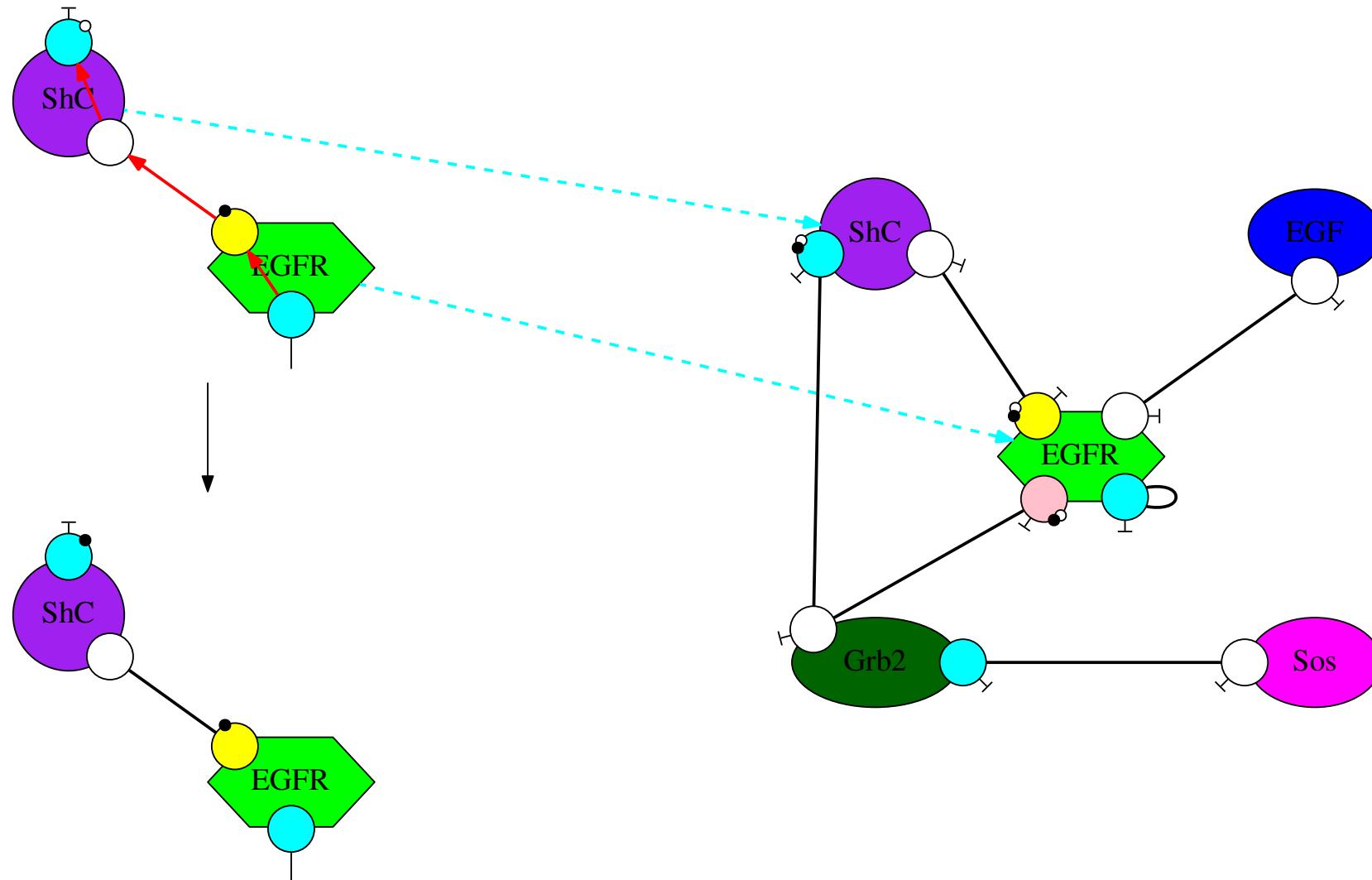
# Calcul direct



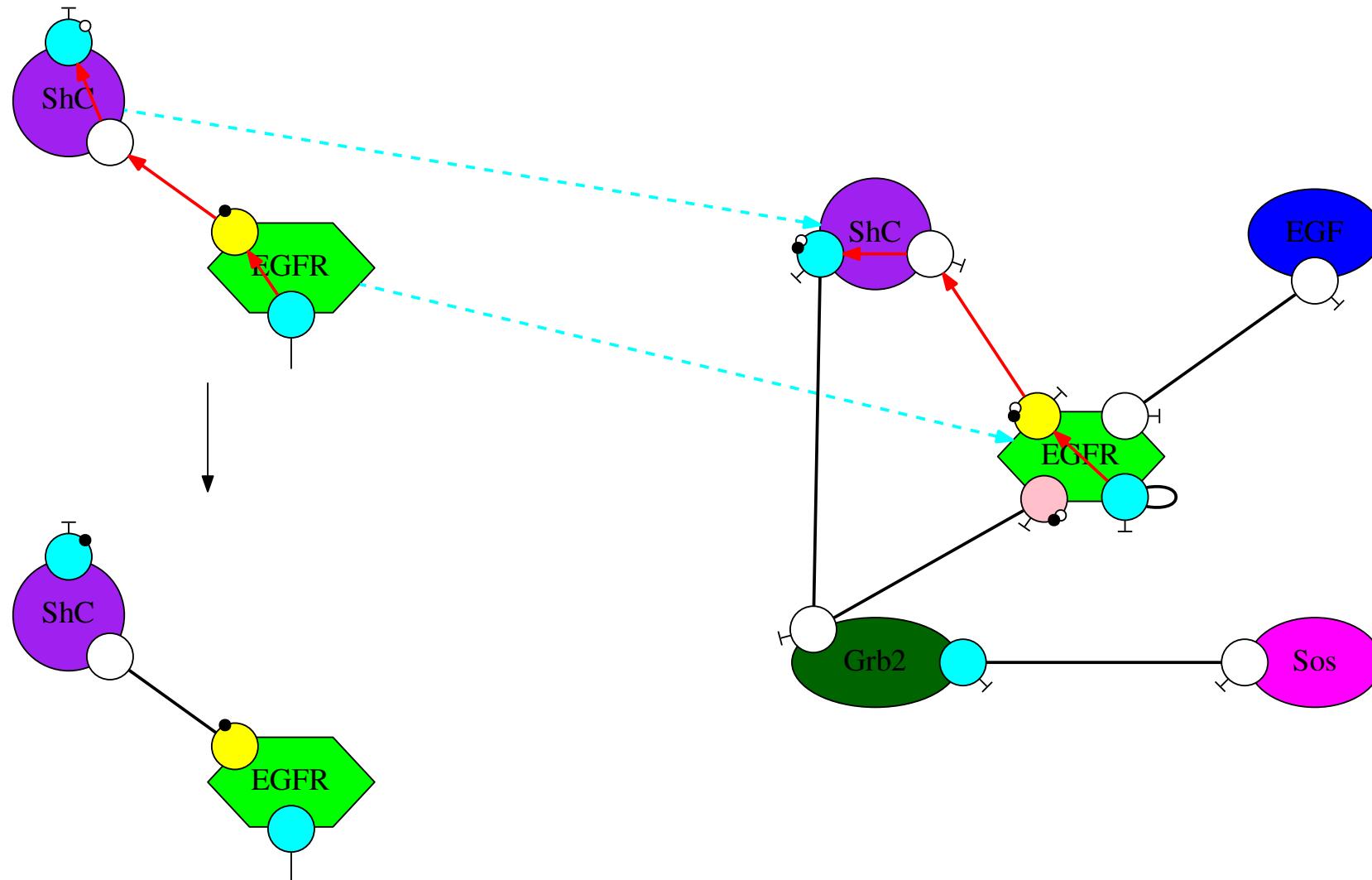
# Calcul direct



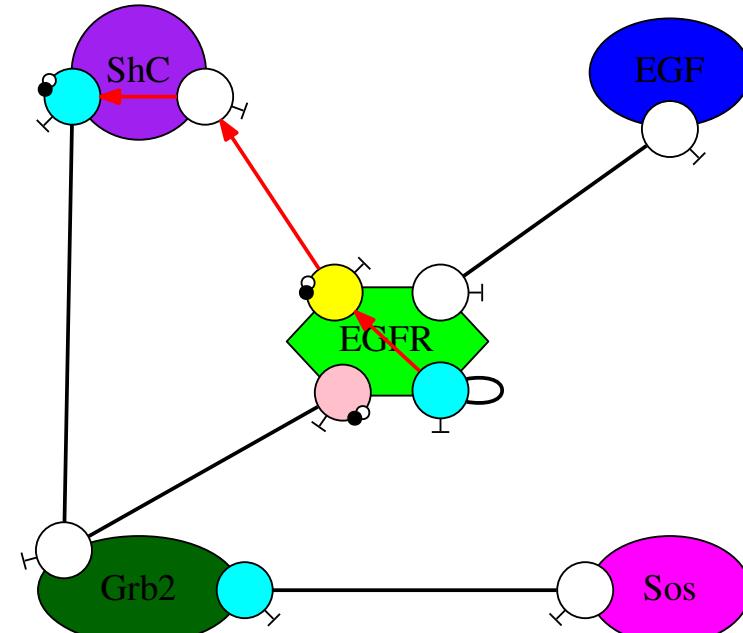
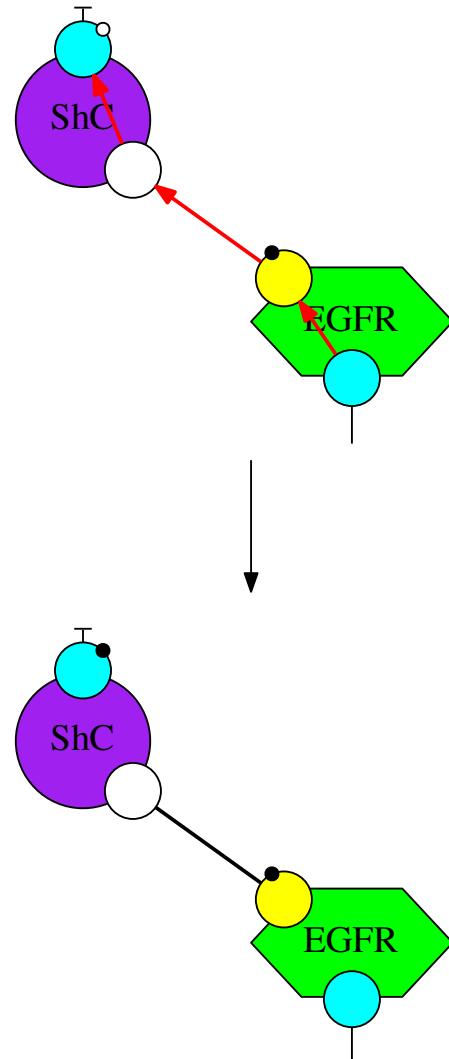
# Calcul direct



# Calcul direct



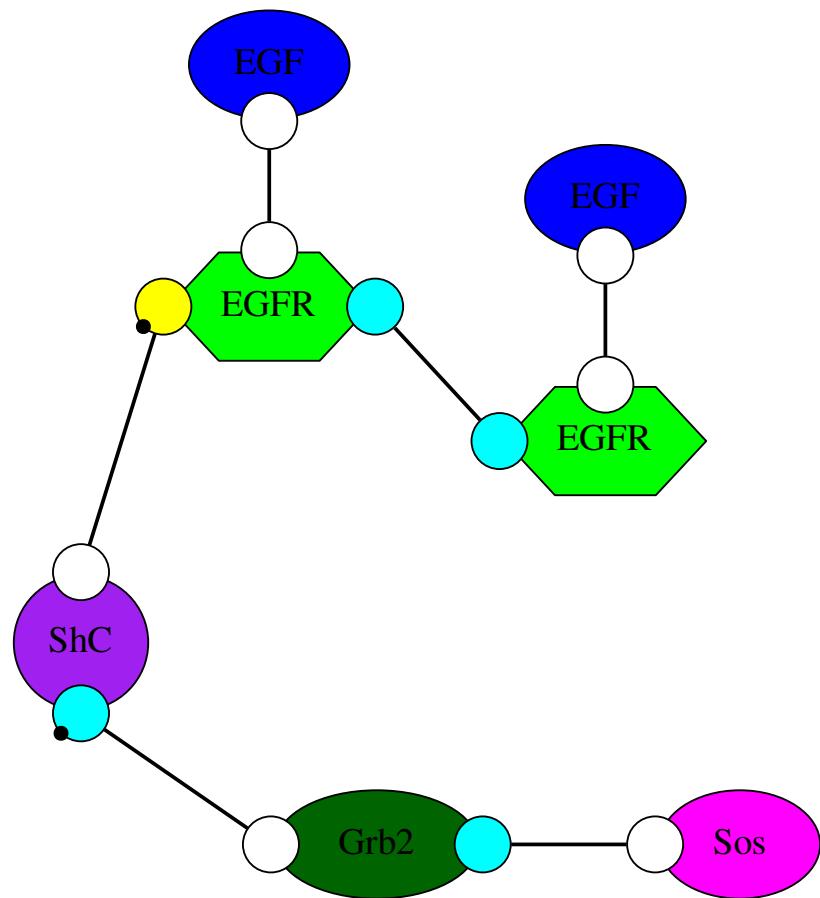
# Calcul direct



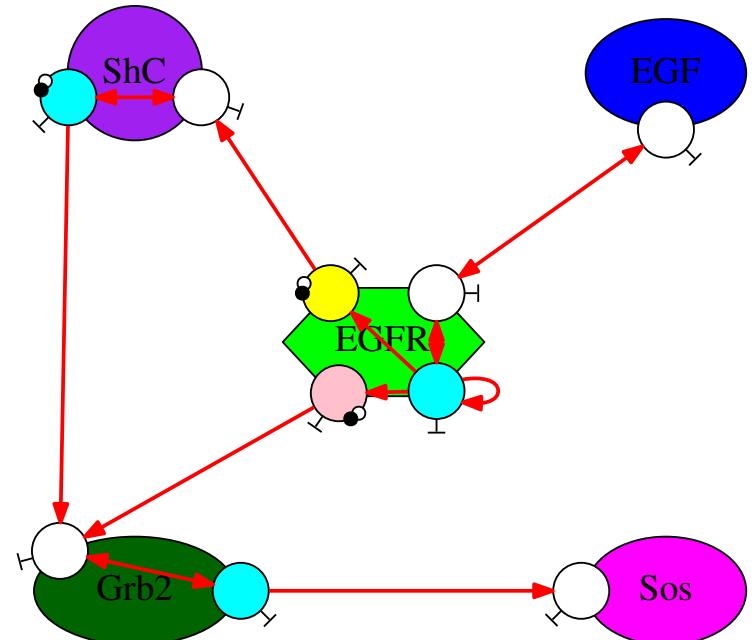
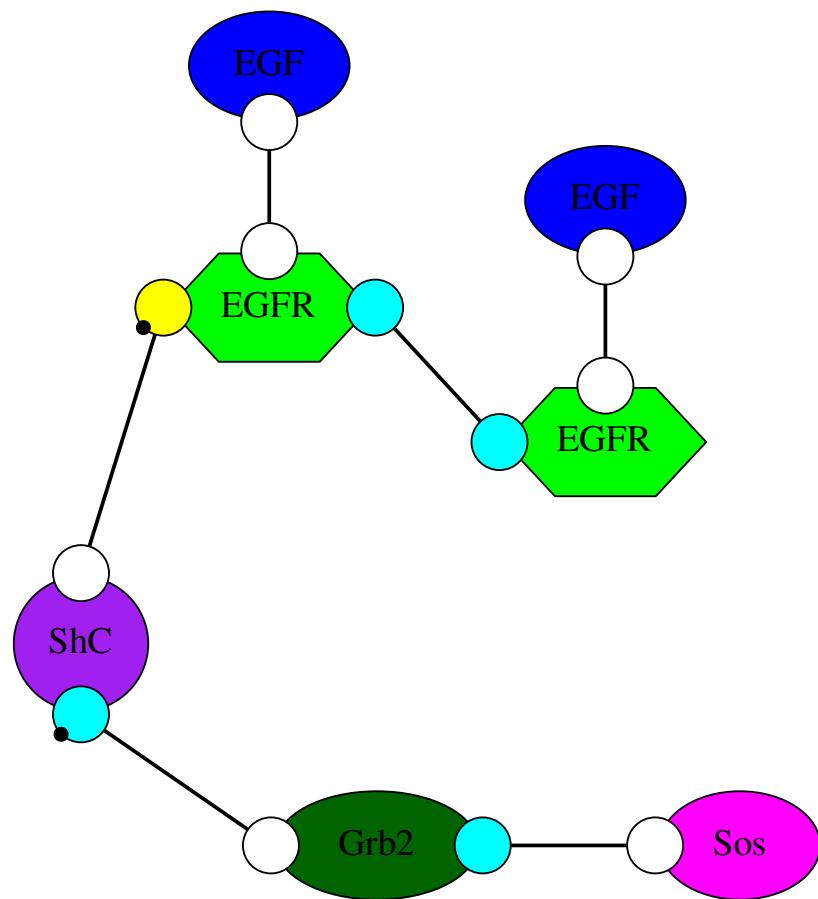
# Menu du jour

1. Contexte et motivations
2. Cas d'étude
3. Réduction d'équations différentielles
4. Abstraction du flot d'information
5. Réduction de modèles
6. Conclusion

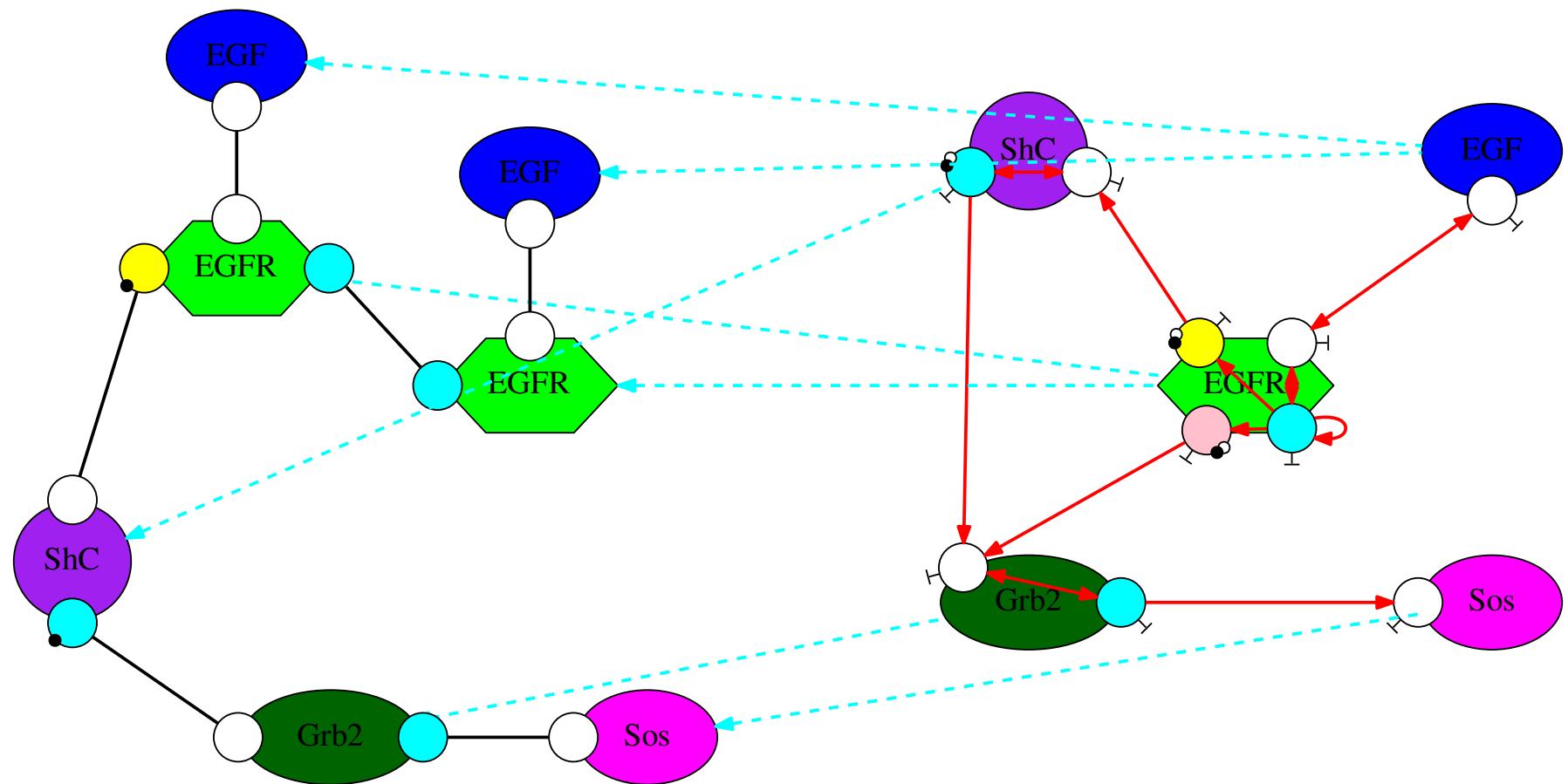
# Quels motifs doit-on garder ?



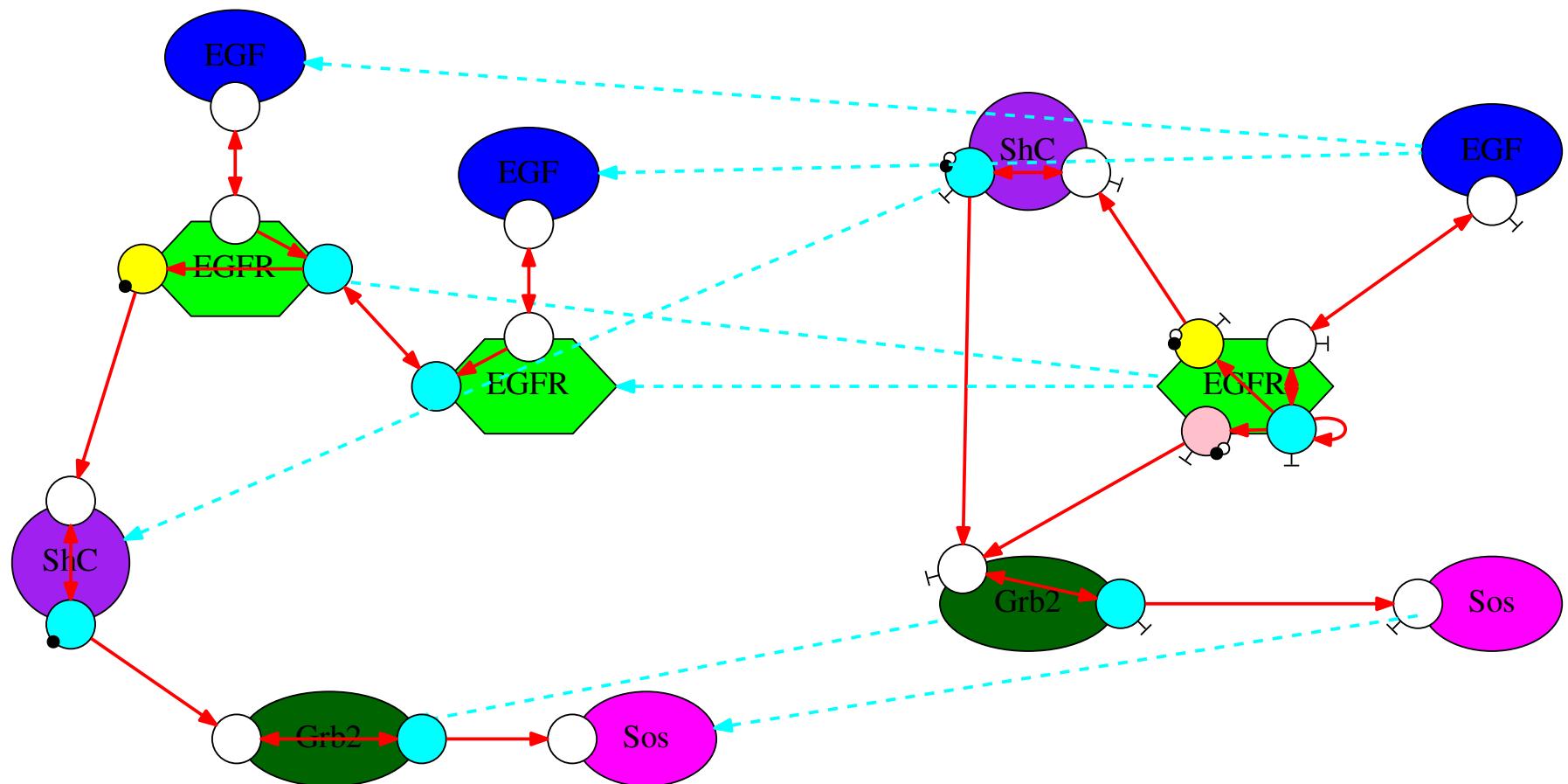
# Quels motifs doit-on garder ?



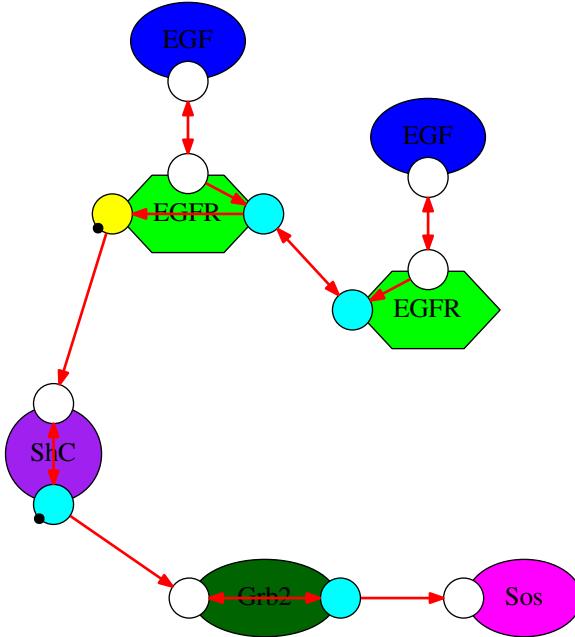
# Annotation d'un motif



# Annotation d'un motif

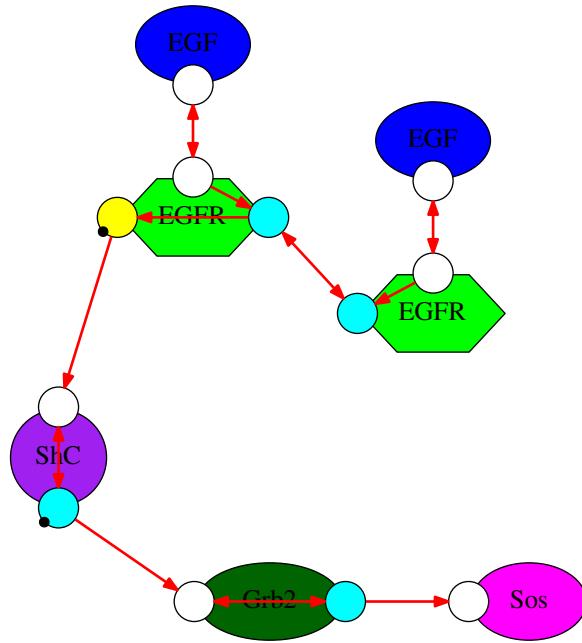


# Préfragments



**Définition 1 (préfragment)** Un motif est un préfragment, si dans son annotation, il existe un site accessible par tous les autres sites (en suivant le flot d'information).

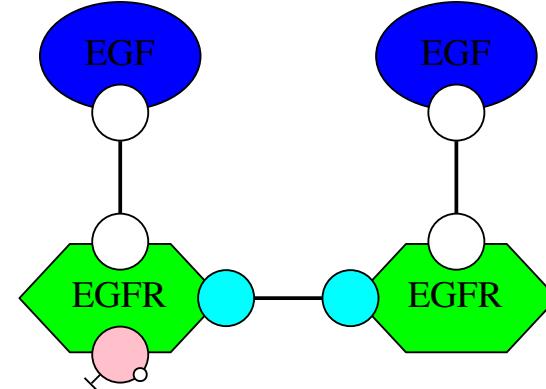
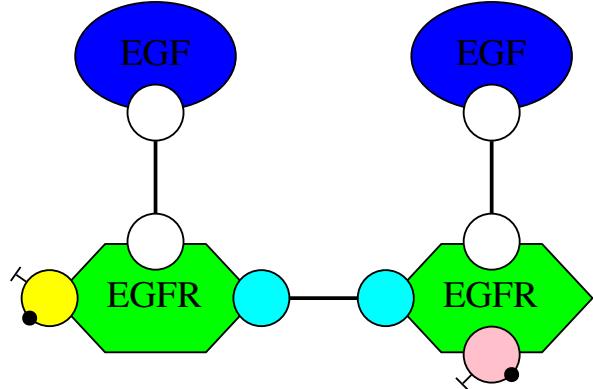
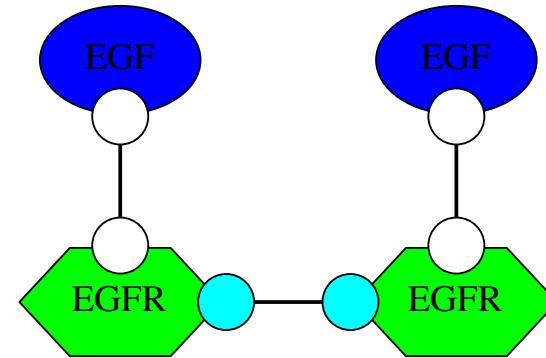
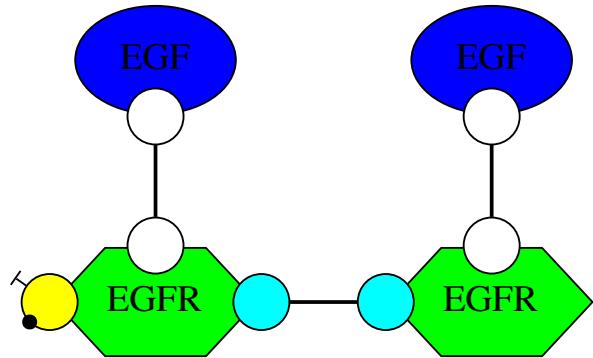
# Fragments



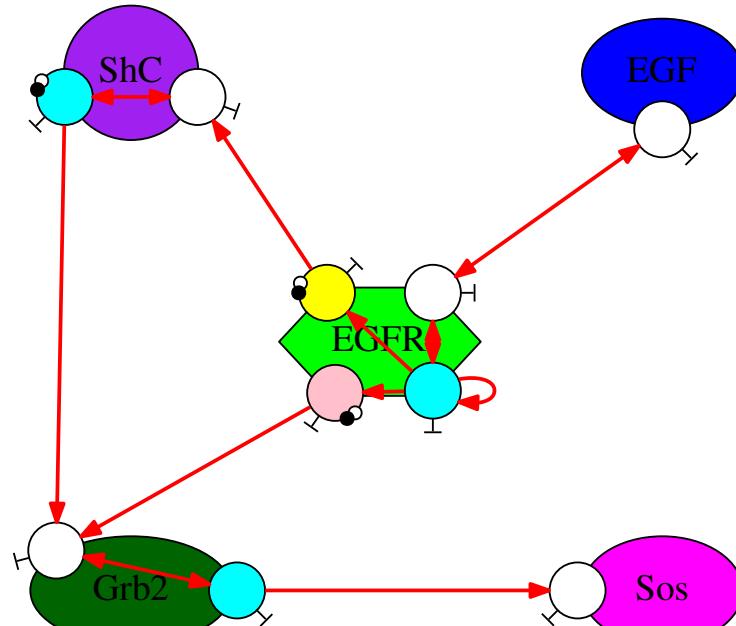
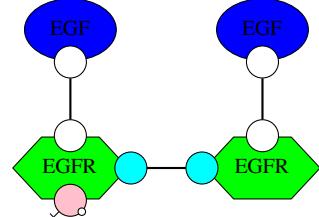
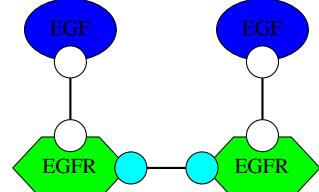
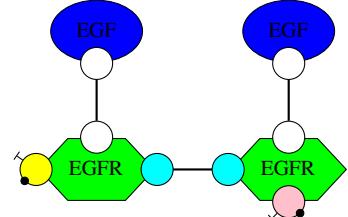
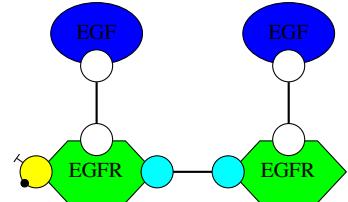
**Définition 2 (fragment)** Un fragment est un préfragment qui n'apparaît dans aucun préfragment strictement plus gros que lui.

# Exemples

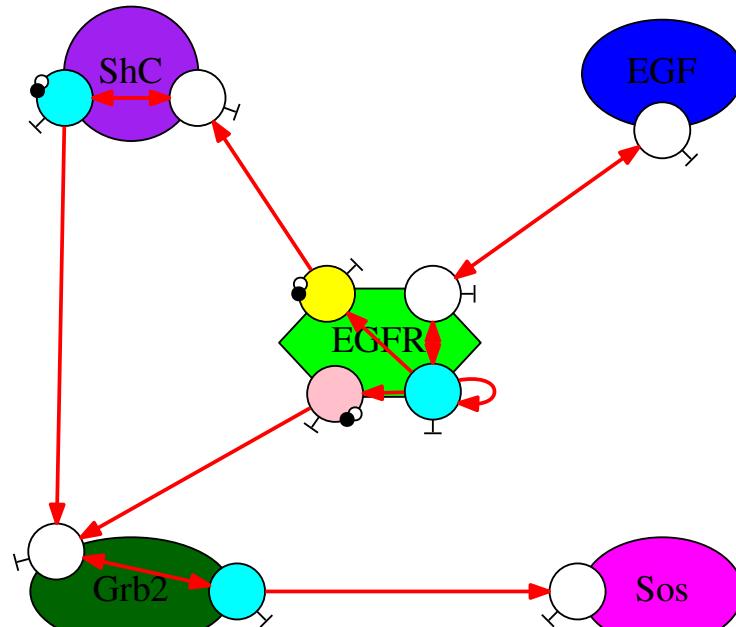
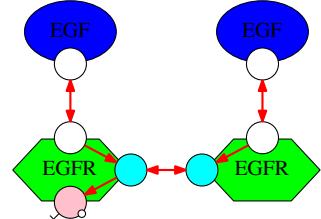
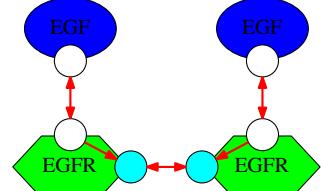
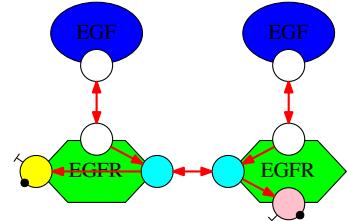
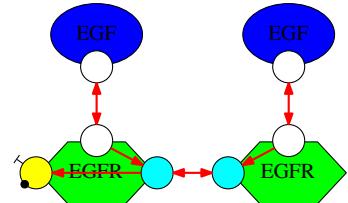
## Lesquels sont des fragments ?



# Exemples : carte annotée

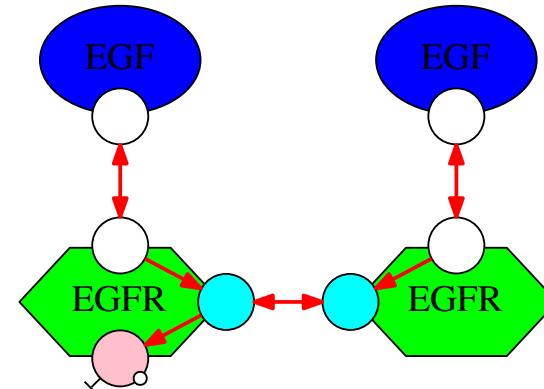
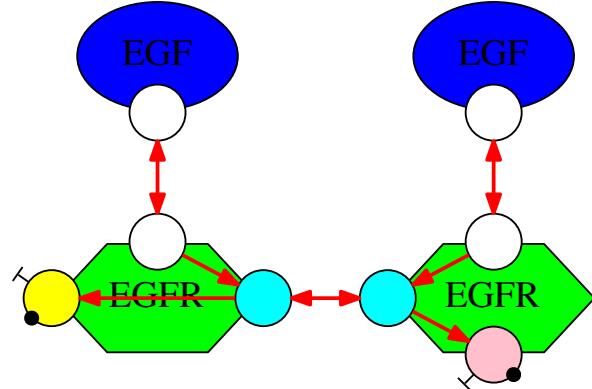
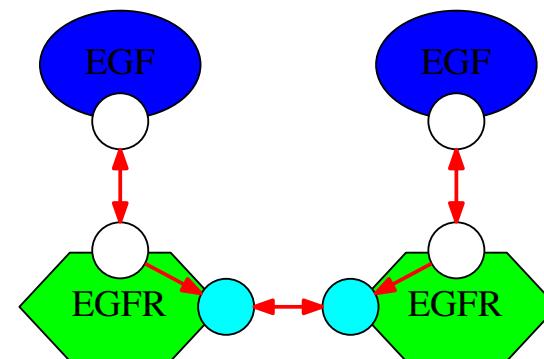
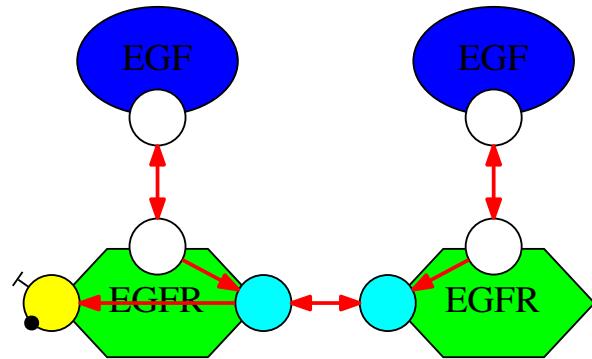


# Exemples : annotation des motifs

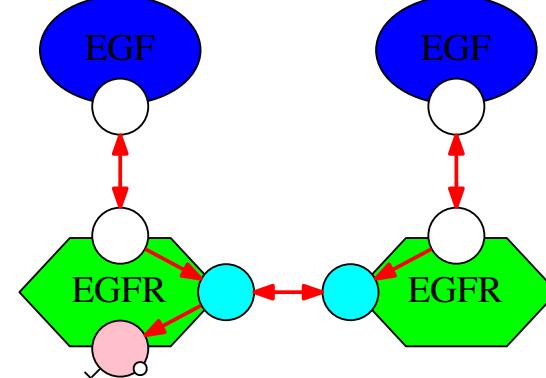
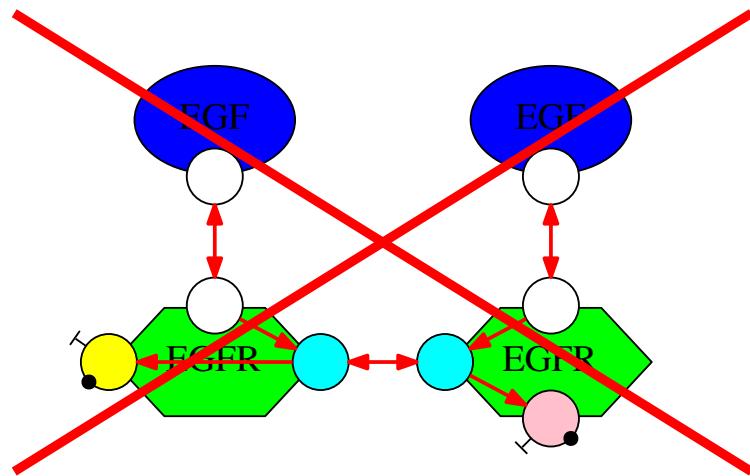
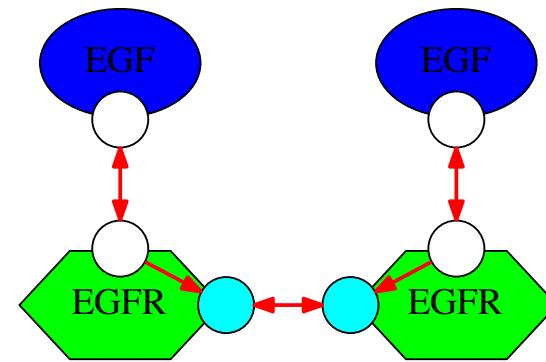
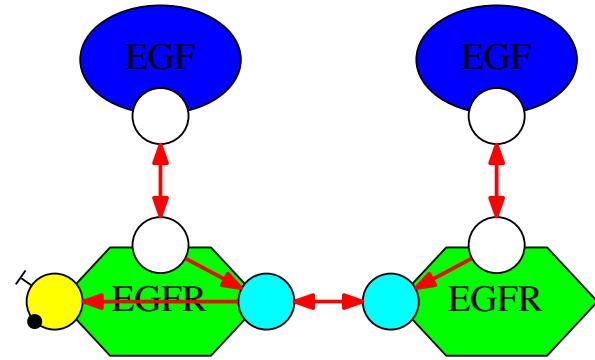


# Exemples

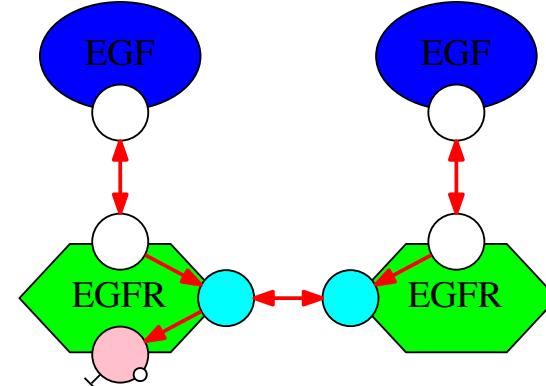
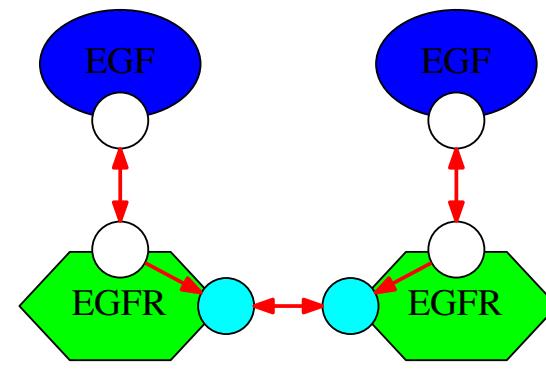
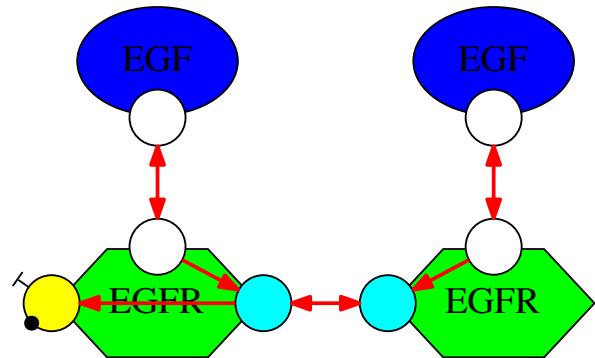
## Lesquels sont des préfragments ?



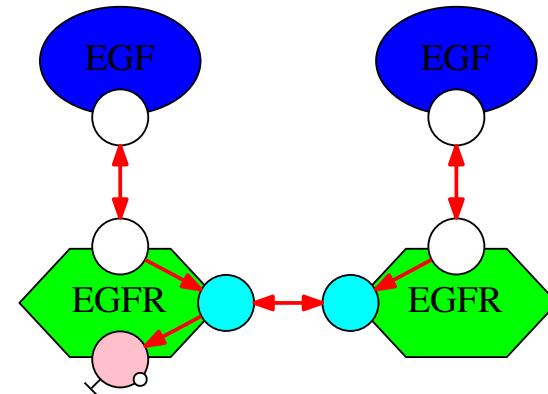
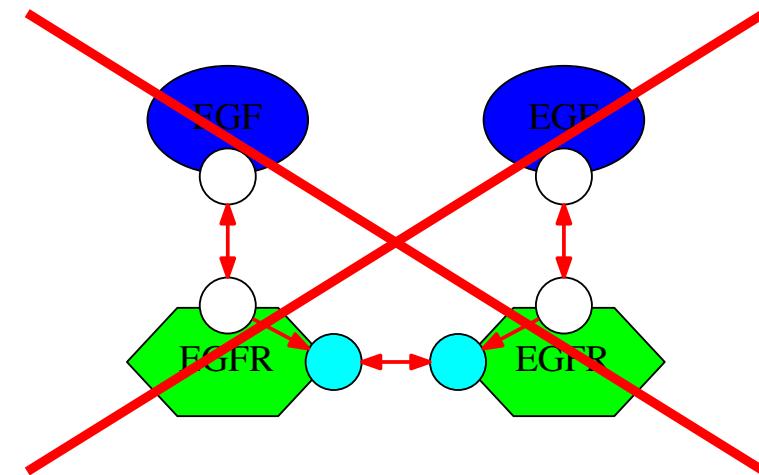
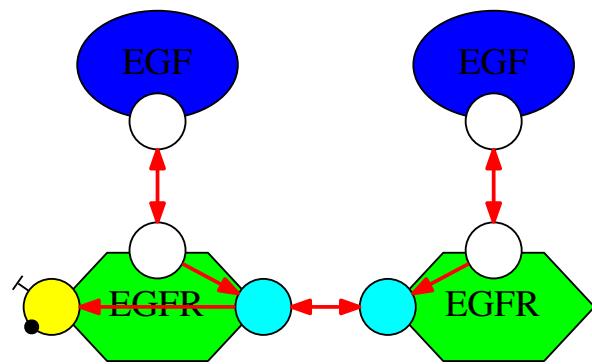
# Exemples : préfragments



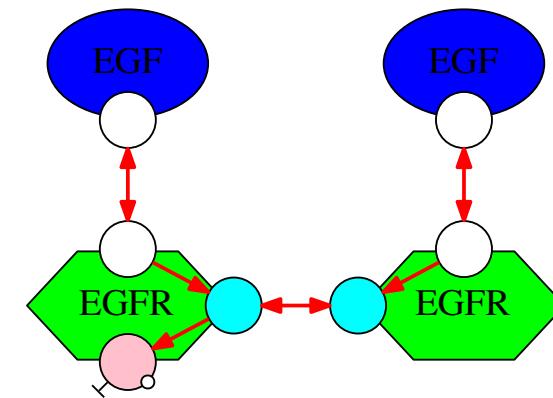
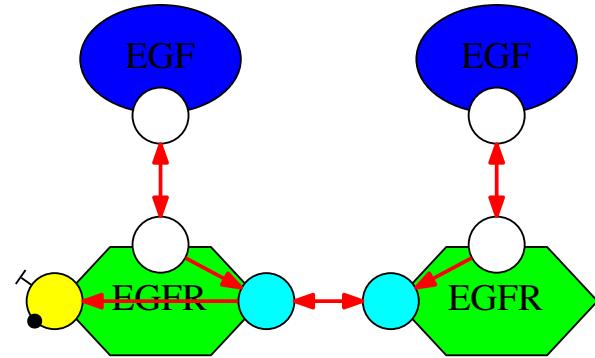
# Exemples : Lesquels sont des fragments ?



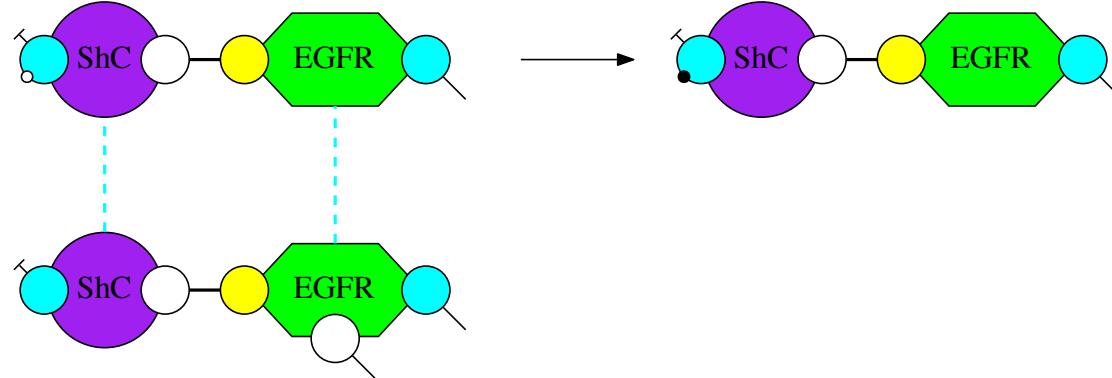
# Exemples : fragments



# Exemples : fragments

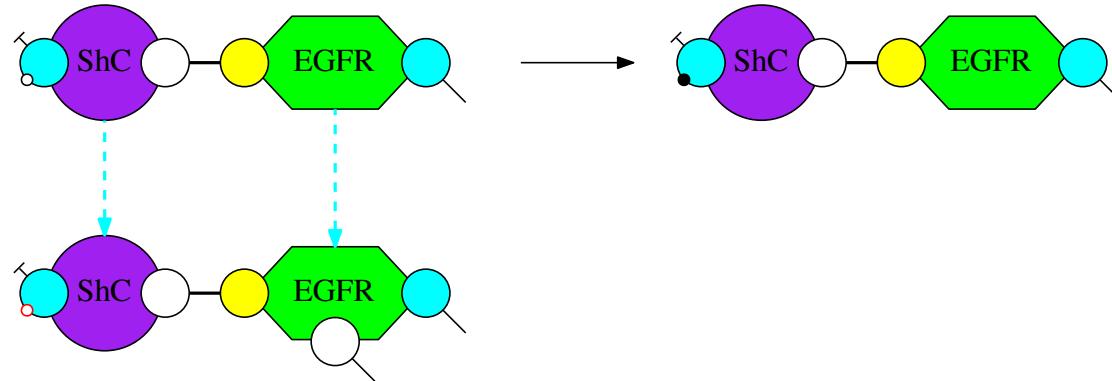


# Consommation de fragments



Quand un fragment chevauche une composante connexe d'un membre droit d'une règle sur un site modifié, alors la composant connexe reste à l'intérieur du fragment.

# Consommation de fragments



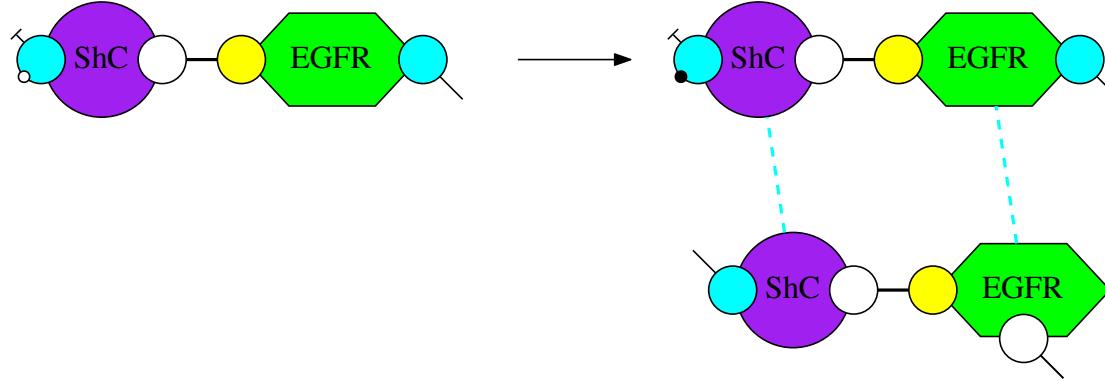
Pour chaque fragment  $F$ , pour chaque règle :

$$r: C_1, \dots, C_n \rightarrow \text{membre droit} \quad k$$

et pour chaque occurrence dans le fragment  $F$  d'une composante connexe  $C_k$  modifiée par la règle, nous avons la contribution suivante :

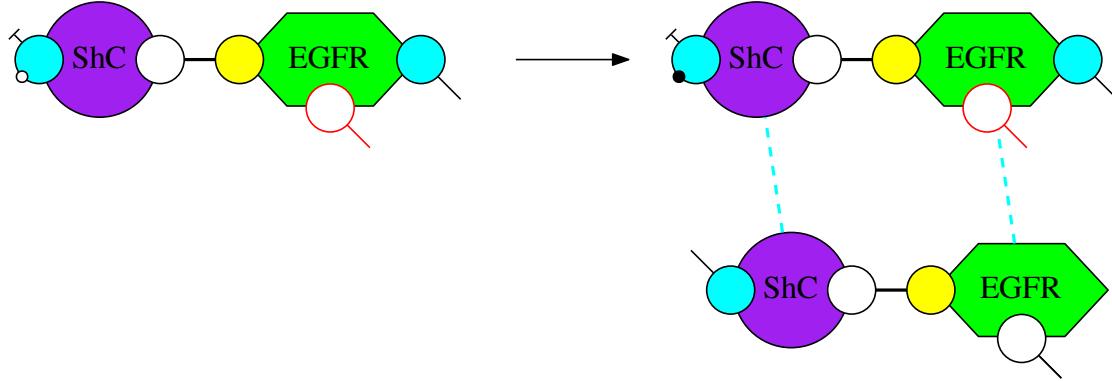
$$\frac{d[F]}{dt} = \frac{k \cdot [F] \cdot \prod_{i \neq k} [C_i]}{\text{SYM}[C_1, \dots, C_n] \cdot \text{SYM}[F]}.$$

# Production de fragments



Quand un fragment chevauche le membre droit d'une règle sur un site modifié ...

# Fragment production



Quand un fragment chevauche le membre droit d'une règle sur un site modifié, toutes les composantes connexes du membre gauche de la règle raffinée, sont des préfragments.

# Production de fragment

Pour tout chevauchement  $ch$  entre un fragment  $F$  et le membre droit d'une règle :

$$r : C_1, \dots, C_m \rightarrow \text{membre droit } k,$$

nous avons la contribution suivante :

$$\frac{d[F]}{dt} \stackrel{+}{=} \frac{k \cdot \prod_i [C'_i]}{\text{SYM}[C_1, \dots, C_m] \cdot \text{SYM}[F]}.$$

où  $C'_1, \dots, C'_n$  est le membre gauche de la règle modifiée.

# Menu du jour

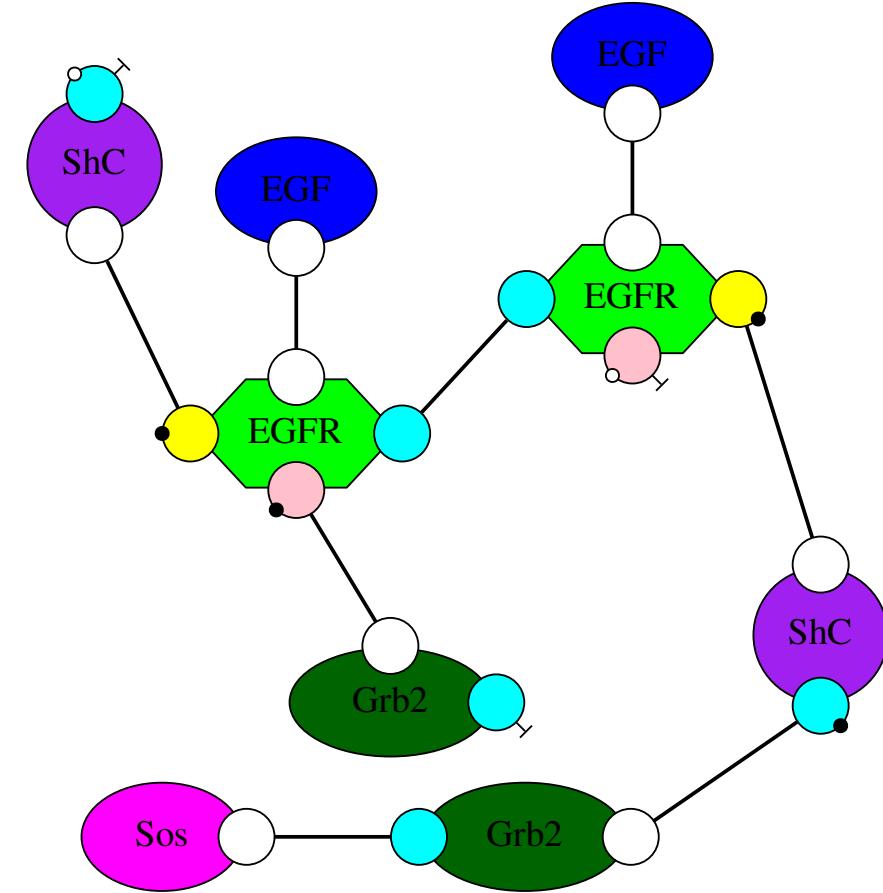
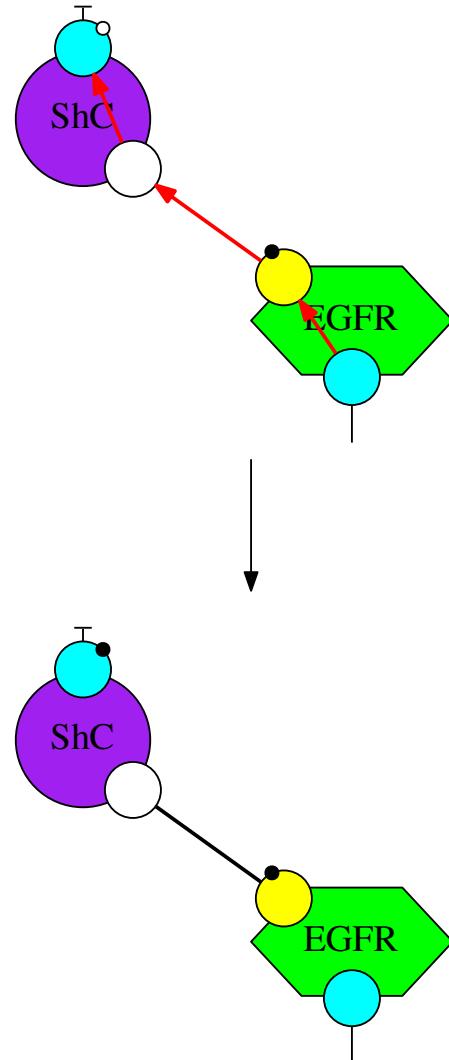
1. Contexte et motivations
2. Cas d'étude
3. Réduction d'équations différentielles
4. Abstraction du flot d'information
5. Réduction de modèles
6. Conclusion

# Résultats expérimentaux

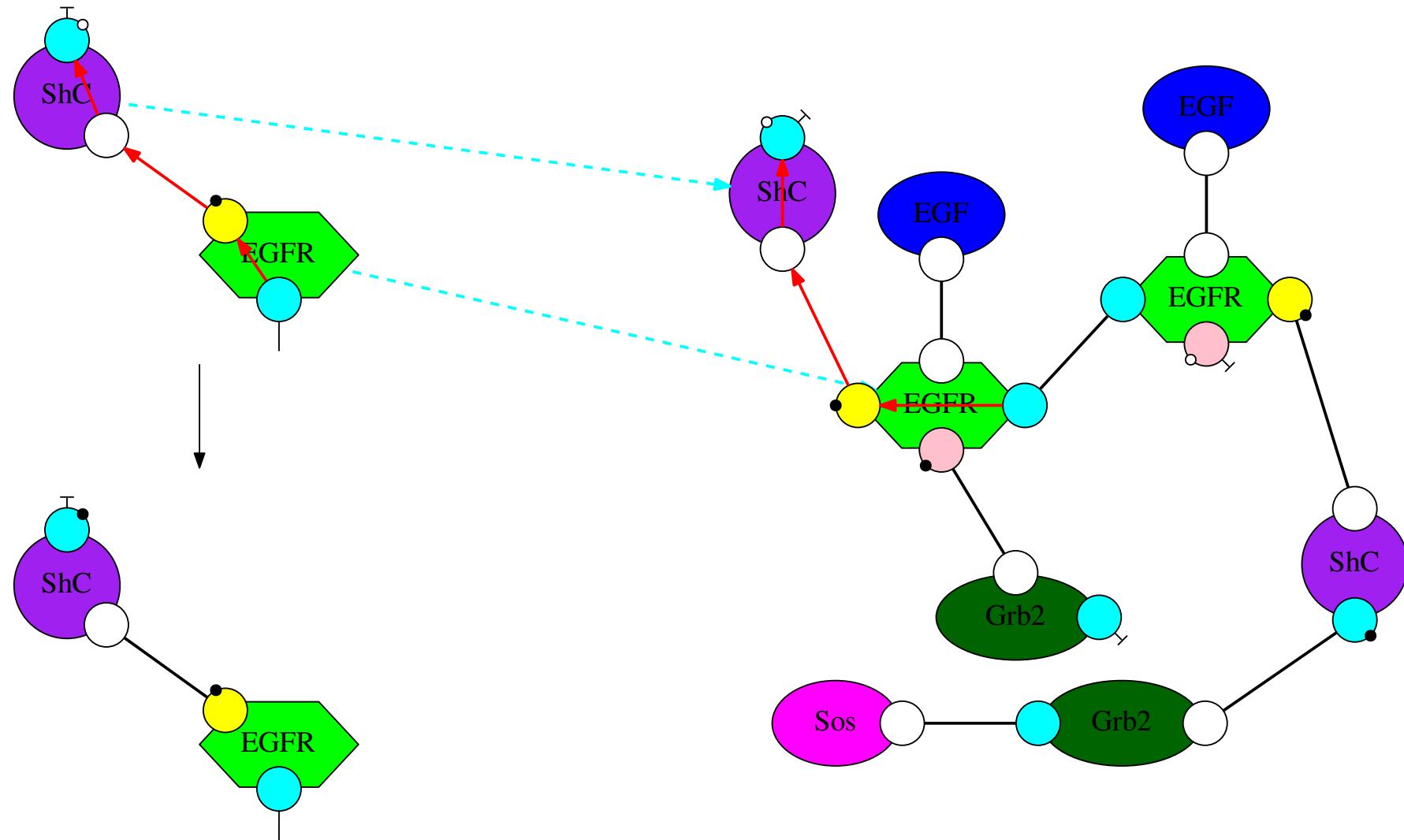
Modèle	début EGF	EGF/Insulin	SFB
nombre de complexes protéiques	356	2899	$\sim 2.10^9$
nombre de fragments (sémantique différentielle)	38	208	$\sim 2.10^5$
nombre de fragments (sémantique stochastique)	356	618	$\sim 2.10^9$

# Résumé

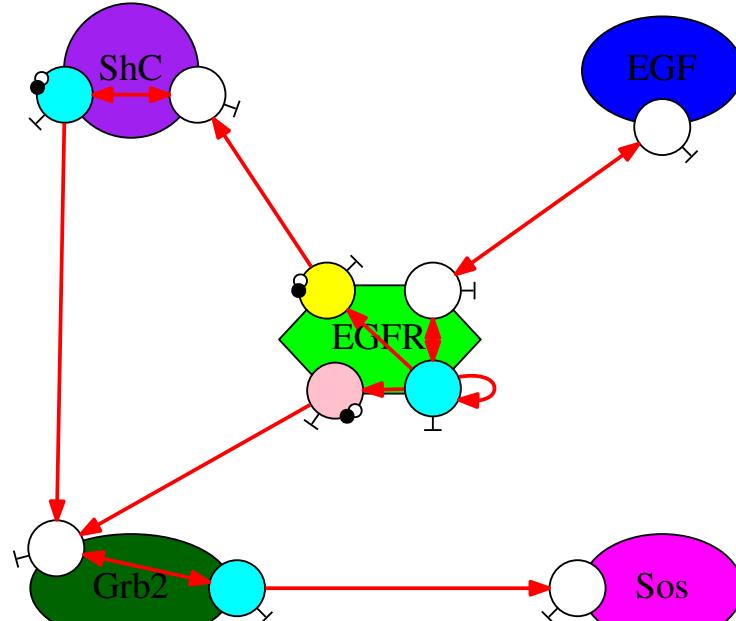
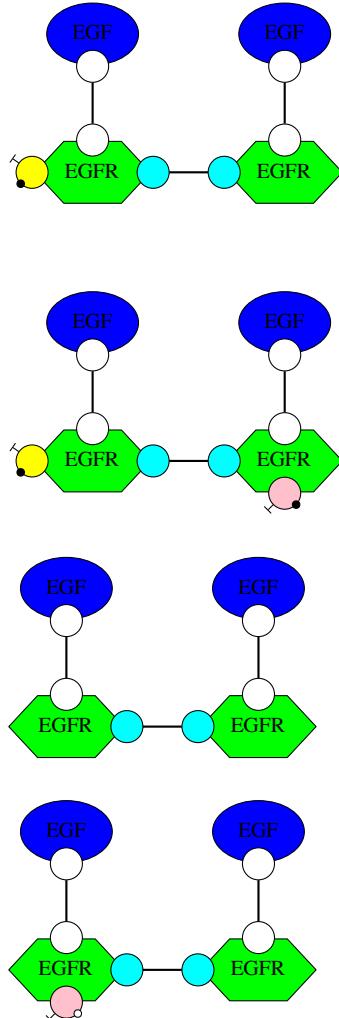
# Abstraction du flux d'information



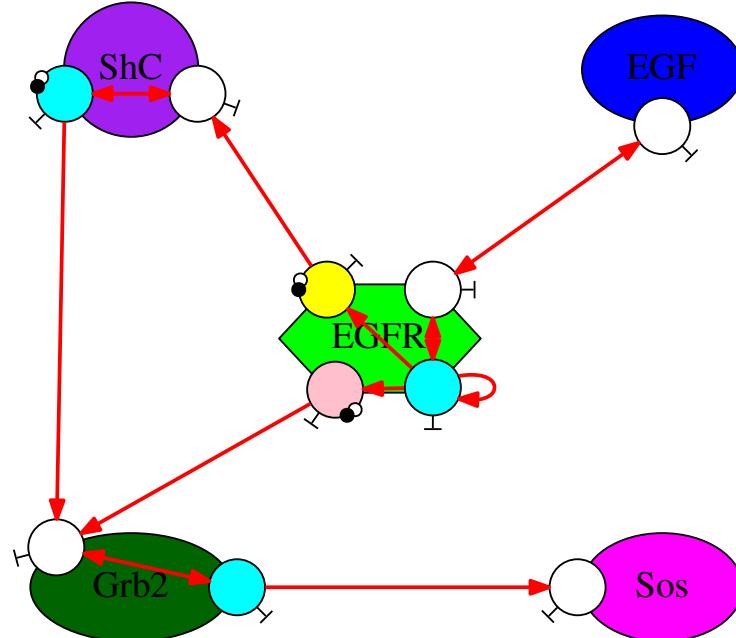
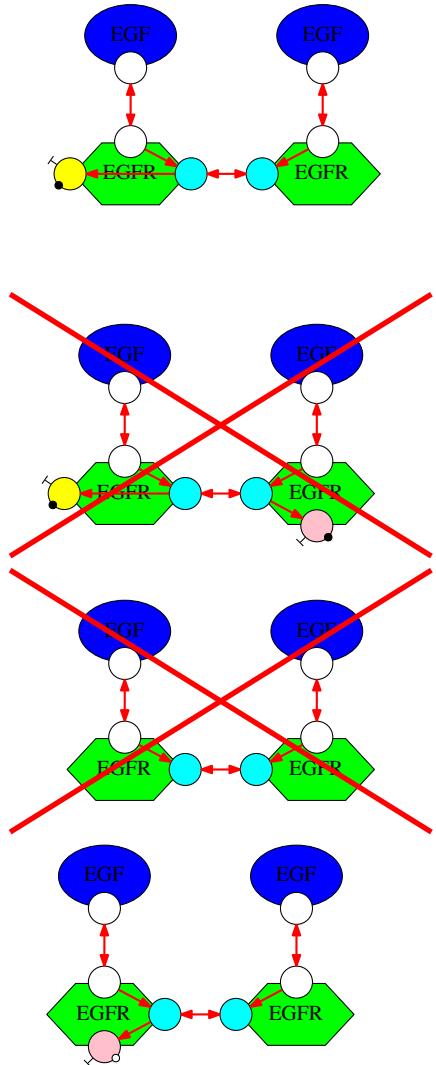
# Abstraction du flux d'information



# Déduction des motifs d'intérêt



# Déduction des motifs d'intérêt



# Sujet connexes et remerciements

- Réduction de modèles (sémantique différentielle)  
Vincent Danos, Walter Fontana, Russ Harmer, Jean Krivine
- Analyse du flot d'information sensible au contexte  
Ferdinanda Camporesi
- Réduction de modèles (sémantique stochastique)  
Tatjana Petrov, Heinz Koepll, Tom Henzinger
- Métriques de bisimulations  
Norm Ferns.



Chaire d'Excellence de l'ANR  
“AbstractCell”  
(2009-2013)



DARPA programme  
“Big Mechanism”  
(2014-2017)